

Neue Konzepte zur Totalsynthese von Granaticin A

Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

dem
Fachbereich Chemie
der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Janina Bachmann
aus Altstadt

Berlin 2011

Vom Fachbereich Chemie
der Philipps-Universität Marburg
als Dissertation am 7. Dezember 2011
angenommen

Erstgutachter: Prof. Dr. U. Koert
Zweitgutachter: Prof. Dr. P. v. Zezschwitz

Tag der mündlichen Prüfung: 9. Dezember 2011

Kurzfassung

Janina Bachmann

Neue Konzepte zur Totalsynthese von Granaticin A

Schlagworte: Naturstoffsynthese, Granaticin A, Friedel-Crafts Acylierung

Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein stereokontrollierter, konvergenter und modularer Syntheseweg zum Aufbau des Naturstoffes Granaticin A untersucht. Granaticin A, ein aus verschiedenen *Streptomyces* isoliertes Pyronaphthochinon, zeigt Antitumoraktivität an KB Zellen als auch bei P-388 lymphatischer Leukämie. Der Naturstoff inhibiert sowohl die Leucyl-RNA-Synthetase, was zu einer Blockierung der Elongation der Proteinbiosynthese führt, als auch die ribosomale RNA.

Die tetracyclische Grundstruktur des Naturstoffes wurde retrosynthetisch in ein A- und ein CD-Fragment zerlegt, welche im konvergenten Sinne eine vergleichbare Komplexität aufweisen. Das A-Fragment, ein cyclisches Anhydrid, konnte ausgehend von *p*-Dimethoxybenzaldehyd in 8 Synthesestufen in einer Gesamtausbeute von 17% (95% *ee*) hergestellt werden. Der CD-Baustein, ein in der Natur einzigartiger Oxabicyclus, konnte erstmalig enantiomerenrein und im Vergleich zu einem bereits publizierten racemischen Zugang effizienter dargestellt werden (14 Stufen, 17%, 95% *ee*). Schlüsselschritte umfassten hierbei die Untersuchung einer stereoselektiven Sharpless-Bishydroxylierung und einer anschließenden substratgesteuerten Reduktion.

Die Verknüpfung der beiden Fragmente sollte über eine intermolekulare nucleophile Addition einer Metallspezies erfolgen (Lithium, Magnesium oder Cer). Der Aufbau des Chinon-Motives über eine zweite, intramolekulare Bindungsknüpfung sollte mittels einer Friedel-Crafts Acylierung realisiert werden. Anhand eines Modellsystems konnte über einen Halogen-Metall-Austausch des CD-Fragments die Kupplung an ein vereinfachtes, cyclisches Anhydrid etabliert und der Ringschluss eines so hochfunktionalisierten Systems unter Lewis-sauren Bedingungen erfolgreich durchgeführt werden. Zusätzlich wurden Methoden zum alternativen Aufbau des B-Rings untersucht.

Die am Modellsystem erarbeiteten, optimalen Bedingungen zur Kupplung des CD-Fragments an das A-Fragment konnten mit einer guten Ausbeute und hoher Regioselektivität übertragen werden. Die Bedingungen zur Friedel-Crafts Acylierung auf den Naturstoffvorläufer konnten vorerst nicht übertragen werden, allerdings werden Methoden zum alternativen Ringschluss zur Zeit intensiv untersucht.

Abstract

Janina Bachmann

New Concepts for the Total Synthesis of Granaticin A

Key Words: Natural product synthesis, Granaticin A, Friedel-Crafts acylation

In this thesis a stereocontrolled, convergent and modular synthetic route for the total synthesis of the structurally unique natural product Granaticin A is investigated. The natural product, a carbohydrate derived pyronaphthoquinone, has been isolated from several strains of *Streptomyces* and shows anticancer activity against KB cells as well as against P-388 lymphocytic leukemia in mice. Granaticin A inhibits the protein synthesis by interacting with the Leucyl-*t*RNA-synthetase and with the *r*RNA.

The tetracyclic main core of the natural product was retrosynthetically disassembled into an A- and CD-fragment, which are according to a convergent design of comparable complexity. The A-fragment, a cyclic anhydride, is prepared starting from *p*-dimethoxyaldehyde in 8 linear steps in an overall yield of 17% ($\geq 95\%$ *ee*). In comparison to a previously reported racemic route, the CD-fragment was generated in an enantiomerically pure and more efficient synthesis (14 steps, 17%, $\geq 95\%$ *ee*). Key steps for the synthesis include an investigation of an asymmetric Sharpless dihydroxylation and a subsequent substrate-controlled selective reduction.

The coupling of the two fragments was envisaged via an halogen-metal-exchange of the CD-fragment (lithium or magnesium species) followed by an intermolecular nucleophilic addition to the A-fragment. The structure of the quinone motif should be implemented on a second, intramolecular bond formation via a Friedel-Crafts acylation. The described coupling strategy was established on a model system, coupling the transmetalised CD-fragment to a simplified cyclic anhydride. The ring closure of such a highly functionalised system under Lewis acidic conditions can be achieved. In addition, studies on an alternative construction of the B ring were performed.

According to the conditions developed for the less complex system, the optimal conditions for coupling of the CD-fragment with the A-fragment can be transferred with a good yield and only the desired regioisomer was obtained. The transfer of the Friedel-Crafts conditions to the natural product precursor are currently under investigation.

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von Februar 2008 bis November 2011 unter der Anleitung von Prof. Dr. Ulrich Koert von der Philipps-Universität Marburg in Zusammenarbeit mit der AnalytiCon Discovery GmbH in Potsdam.

Sowohl Prof. Dr. Ulrich Koert als auch Dr. Lars Ole Haustedt und Dr. Christian Mang danke ich für die hervorragende Unterstützung und wissenschaftliche Förderung während meiner Promotion, die interessante und herausfordernde Themenstellung, die Freiheit bei der Durchführung meiner Arbeit und die guten Arbeitsbedingungen sowohl in der Arbeitsgruppe als auch bei der AnalytiCon Discovery GmbH in Potsdam.

Des Weiteren gilt mein Dank Dipl. Chem. Ruben Bartholomäus, der mich die ersten beiden Jahre bei der Durchführung des Projektes tatkräftig in Potsdam unterstützt hat, sowie meiner Laborkollegin Laura Manicassamy für eine schöne und gute Zusammenarbeit im dritten Jahr.

Martina Pfeiffer, Valentina Blume und Ina Ruderisch möchte ich ganz herzlich für die Unterstützung und Mithilfe bei allen organisatorischen Hürden danken.

Mein Dank gilt ebenfalls allen weiteren Mitwirkenden an meiner Arbeit in Potsdam, ganz besonders Franka Weigt und Sven Jakupovic für die immer zügigen NMR-spektroskopischen Messungen und ihre Geduld mit meiner Ungeduld, Herrn Prof. Werner Skuballa, Dr. Christian Mang und Dr. Lars Ole Haustedt für die offenen Ohren bei Fragestellungen jeglicher Art und die unvergessliche Prägung des Satzes: „Lehrjahre sind keine Herrenjahre.“ Auch Carsten VanDiecken möchte ich hier nicht ungeachtet lassen, der immer alle Computerprobleme beheben konnte (oder es zumindest bis zur letzten Minute versucht hat). Der massenspektroskopischen Abteilung der Philipps-Universität in Marburg sowie der Abteilung für die Ermittlung von Kristallstrukturen durch Frau Gertraud Geiseler, Radostan Riedel und ganz besonders Dr. Klaus Harms, der sich stets Zeit für meine Probleme genommen hat, danke ich sehr. Des Weiteren möchte ich mich auch bei Herrn Prof. Konrad Seppelt von der FU Berlin für die Bereitstellung der HF-Apparatur und bei dessen Arbeitskreis für die Unterstützung bedanken.

Der ganzen Arbeitsgruppe in Marburg, den derzeitigen Mitgliedern wie auch den ehemaligen, danke ich ganz herzlich für die nette Aufnahme in den Arbeitskreis und für das Gefühl, immer willkommen zu sein. Hervorzuheben sind hier Nicola Sandner, Dr. André Breuning, Dr. Jens Cordes, Dr. Tobias Mahnke und Dr. Malte Wohlfahrt, die mich bei meinen Besuchen immer mit offenen Armen aufgenommen und jeden Aufenthalt zu etwas Besonderem gemacht haben.

Sowohl für das beherzte und schnelle Korrekturlesen meiner Arbeit als auch für die Unterstützung in dieser Phase möchte ich mich bei Dr. Christian Mang, Dr. Lars Ole Haustedt, Dr. Thomas Knauber, Nicola Sandner, Birger Hoyer, Maximilian Spuling, Esther Hülsewede, Ulrike Schwarzberg, Beate Marx und Dr. Aileen Mitchell ganz besonders bedanken.

Last but not least möchte ich mich bei meiner Familie und ganz speziell bei meinen Eltern für die immerwährende Unterstützung und die guten Ratschläge, für die Rücksichtnahme, den Verzicht und das Verständnis bedanken. Ohne euch wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Verwendete Abkürzungen

Abb.	Abbildung
Ac	Acetyl
ACT	Actinorhodin
AD	Asymmetrische Dihydroxylierung
AIBN	2,2'-azo bisisobutyronitril
aq.	aqueous (wässrig)
bp	boiling point (Siedepunkt)
BuLi	Butyllithium
calcd	calculated (berechnet)
CAN	Cer(IV)ammoniumnitrat
cat.	Catalytic (katalytisch)
d	Tag
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	<i>N,N</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
(DHQ) ₂ PHAL	<i>bis</i> (dihydroquinino)phthalizine
DIBAL-H	Di- <i>iso</i> -butylaluminiumhydrid
DIPEA	Diisopropylethylamin (Hünigbase)
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DNA	Desoxyribonukleinsäure
<i>dr</i>	diastereomeric ratio (Diastereomerenverhältnis)
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss
eq	Äquivalente
ESI	Elektronensprayionisation
Et	Ethyl
Et ₂ O	Diethylether
EtOAc	Ethylacetat
GRA	Granaticin
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium hexafluorophosphate
HPLC	High Performance Liquid Chromatography

IR	Infrarot
<i>J</i>	Kopplungskonstante
LCMS	Liquid chromatography-mass spectrometry
LiOH	Lithiumhydroxid
L-Selectrid	Lithium-tri- <i>sec</i> -butylborohydrid
Lsg.	Lösung
M	Molare Masse
MeOH	Methanol
Mp	Melting point (Schmelzpunkt)
MS	Massenspektrometrie
<i>n</i>	unverzweigte Kette
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NMR	nuclear magnetic resonance (Kernresonanz-Spektroskopie)
NP	normal phase
OR	optical rotation (optischer Drehwert)
ORF	open reading frame (noch nicht endgültig zugeordnet)
p	para
PDC	Pyridiniumdichromat
PPA	Polyphosphorsäure
R	undefinierte Atomgruppe
rac	racemisch
R _f	Retentionsfaktor
RNA	Ribonucleinsäure
ROS	reactive oxygen species (reaktive Sauerstoffspezies)
r.t.	room temperature (Raumtemperatur)
sat.	saturated (gesättigt)
<i>t</i>	<i>tertiär</i>
Tf	Trifluormethylsulfonyl
TFA	Trifluoressigsäure
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
THF	Tetrahydrofuran
TLC	thin layer chromatography (Dünnschichtchromatographie)
TMEDA	Tetramethylethylendiamin
TsOH	Toluolsulfonsäure

z	Ladung
λ	Wellenlänge
μW	Mikrowelle
ρ	Dichte

Inhaltsverzeichnis

1.	ALLGEMEINE KONZEPTE ZUM WIRKSTOFFDESIGN	1
1.1	GRUNDLAGEN DER ARZNEISTOFFENTWICKLUNG	1
1.2	REGELN ZUR ARZNEISTOFFENTWICKLUNG.....	2
1.3	HIGH-THROUGHPUT-SCREENING	3
1.4	VORSTELLUNG VERSCHIEDENER SYNTHESE-KONZEPTE ZUM WIRKSTOFFDESIGN	4
1.5	DIE KONVERGENTE TOTALSYNTHESE VON NATURSTOFFEN ALS TOOL ZUR WIRKSTOFFENTWICKLUNG	7
2.	EIGENSCHAFTEN VON ANTHRACYCLINEN UND STRUKTURVERWANDTEN NATURSTOFFEN.....	9
2.1	STRUKTUREN UND EIGENSCHAFTEN VON ANTHRACYCLINEN	9
2.2	STRUKTUREN UND EIGENSCHAFTEN VON PYRONAPHTHOCHINONEN	10
2.3	GRANATICIN A-ISOLIERUNG UND STRUKTURAUFKLÄRUNG.....	11
2.4	GRANATICIN A-ANSÄTZE ZUR AUFLÄRUNG DER BIOSYNTHESE.....	12
2.5	BIOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN	14
2.6	SYNTHETISCHE ZUGÄNGE ZU GRANATICIN A	15
2.6.1	<i>Die Totalsynthese des racemischen Granaticin A.....</i>	<i>15</i>
2.6.2	<i>Die Totalsynthese des enantiomerenreinen Granaticin A.....</i>	<i>17</i>
3.	ZIELSETZUNG	19
4.	RETROSYNTHESE VON GRANATICIN A	20
4.1	RETROSYNTHETISCHE ZERLEGUNG DES A-BAUSTEINS	21
4.2	RETROSYNTHETISCHE ZERLEGUNG DES CD-BAUSTEINS	22
4.3	LITERATURÜBERBLICK ÜBER DIE GEPLANTEN METHODEN ZUM AUFBAU DES B- RINGS VON GRANATICIN A.....	22
4.3.1	<i>Kupplung von Bromaromaten an Aldehyde oder cyclische Anhydride über einen Halogen-Metall-Austausch</i>	<i>22</i>
4.3.2	<i>Friedel-Crafts-Acylierung zum Aufbau des B-Ringsystems.....</i>	<i>24</i>
5.	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	27
5.1	SYNTHESE DES KUPPLUNGSFÄHIGEN A-FRAGMENTS.....	27
5.2	SYNTHESE DES KUPPLUNGSFÄHIGEN CD-FRAGMENTS.....	30

5.2.1	<i>Synthese des Bromtetralons</i>	30
5.2.2	<i>Aufbau des D-Rings</i>	31
5.3	TESTSYSTEME ZUR KUPPLUNG VON METALL-ORGANYLEN AN VERSCHIEDENE ALDEHYDE UND CYCLISCHE ANHYDRIDE	35
5.3.1	<i>Testsystem zur Kupplung eines Bromtetralons an einen Aldehydester</i>	35
5.3.2	<i>Kupplung von Metall-Organen an Cyclohexendicarbonsäureanhydrid</i>	36
5.4	FINALER RINGSCHLUSS AM MODELLSYSTEM ÜBER EINE FRIEDEL-CRAFTS- ACYLIERUNG.....	37
5.5	ALTERNATIVER RINGSCHLUSS AM MODELLSYSTEM.....	40
5.6	KUPPLUNG DES A- UND CD-FRAGMENTS UND VERSUCHE ZUR FINALEN CYCLISIERUNG ZUM GRANATICIN A.....	43
5.7	STABILITÄTSUNTERSUCHUNGEN DES ERWARTETEN FRIEDEL-CRAFTS-PRODUKTES UND FINALE ENTSCHÜTZUNG ZUM GRANATICIN A	46
6.	INTRAMOLEKULARE MICHAEL-ADDITION ZUM AUFBAU EINFACHER SPIROVERBINDUNGEN.....	48
6.1	DIE FAMILIE DER GRISANE	48
6.2	ZIELSTELLUNG UND RETROSYNTHETISCHE BETRACHTUNG EINES GRISAN- ABGELEITETEN STRUKTURALMOTIVS ZUM BIBLIOTHEKSDSIGN	50
6.3	DISKUSSION DER ERGEBNISSE.....	51
7.	ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK.....	53
7.1	ANSÄTZE ZUR SYNTHESE VON GRANATICIN A	53
7.2	SYNTHESE VON SPIROVERBINDUNGEN ÜBER EINE OXA-MICHAEL-ADDITION	56
8.	VORBEMERKUNGEN ZUM EXPERIMENTELLEN TEIL	58
9.	VERSUCHSBESCHREIBUNGEN	62
9.1	SYNTHESE DER A-FRAGMENTSTRUKTUR	62
9.2	SYNTHESE DES CD-FRAGMENTS DES NATURSTOFFES	77
9.2.1	<i>Synthese des Bromtetralons</i>	77
9.2.2	<i>Synthese des CD-Bausteins</i>	84
9.3	KUPPLUNGSVERSUCHE AM TESTSYSTEM.....	100
9.4	CYCLISIERUNGSVERSUCHE AM MODELLSYSTEM.....	110
9.5	VERSUCHE ZUR ALTERNATIVEN CYCLISIERUNG ÜBER EINE PHENOLISCHE ALDOLKONDENSATION	119

9.6	KUPPLUNG DES A- UND CD-FRAGMENTS	126
9.7	SYNTHESE DES KUPPLUNGSPRODUKTES AUSGEHEND VON GRANATICIN A	134
9.8	SYNTHESE DER SPIROVERBINDUNG	139
10.	ANHANG UND LITERATUR.....	148
10.1	ANHANG	148
10.1.1	<i>NMR-Spektren von 4,5,12-trihydroxy-13-methyl-6,11-dioxo- 1,2,3,4,6,7,8,9,10,11-decahydro-1,4-(epoxymethano)tetracen-3-yl acetate.....</i>	<i>148</i>
10.1.2	<i>Kristallstruktur des Diols</i>	<i>150</i>
10.1.3	<i>Kristallstruktur der Spiroverbindung</i>	<i>162</i>
10.1.4	<i>Kristallstruktur der Spiroverbindung</i>	<i>172</i>
10.2	LITERATUR	180

1. Allgemeine Konzepte zum Wirkstoffdesign

1.1 Grundlagen der Arzneistoffentwicklung

In den letzten 100 Jahren wurde die Arzneimitteltherapie durch die Entwicklung neuer Wirkstoffe revolutioniert.^[1] Entdeckungen wie die des Penicillins oder auch der Acetylsalicylsäure eröffneten die Grundlage für die rationale Entwicklung neuer Wirkstoffe.^[2] Rasante Fortschritte wurden durch den immensen Erkenntniszuwachs über physiologische und pathophysiologische Zusammenhänge im Organismus und die Entwicklung biochemischer und molekularbiologischer *in-vitro*-Methoden zur Charakterisierung von Arzneistoffeffekten ermöglicht.^[3]

Das Auffinden neuer Leitstrukturen ist eine zentrale Aufgabe der modernen Wirkstoffforschung. Spezielle *in-vitro*-Tests dienen dabei als Ausgangspunkt, bei denen nach bioaktiven Substanzen an Zellkulturen oder gereinigten Targetproteinen gesucht wird. Durch das Testen einer großen Zahl strukturell möglichst diverser Substanzen in so genannten *high throughput screenings* (HTS) wird versucht, eine wirksame Substanz zu finden, die dann in initialen Optimierungscyclen auf ihr Potential zur Leitstruktur untersucht wird. Hauptmerkmale einer guten Leitstruktur sind neben der validierten Wirksamkeit und einem akzeptablen physikochemischen und biologischen Profil auch das Potential zur möglichst einfachen medizinalchemischen Optimierung (Abb. 1).

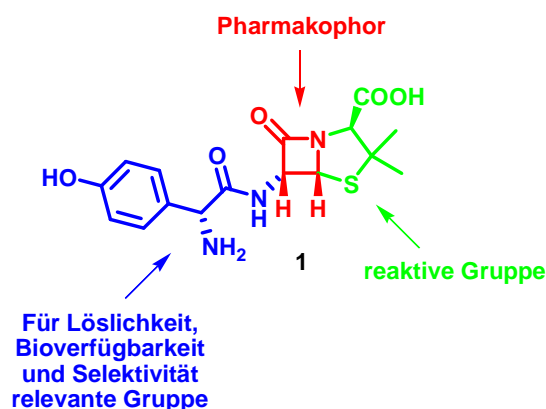


Abb. 1 Relevante Regionen einer Leitstruktur am Beispiel von Amoxicillin 1

Die pharmakologische Wirkung des Leitmoleküls, das jeweils bestimmte elektronische und strukturelle Eigenschaften aufweist, resultiert aus der spezifischen Bindung des Pharmakophors an ein *Target* wie zum Beispiel an einen Rezeptor oder Enzym. Durch die Einführung von reaktiven Gruppen (*war heads*) kann die Bindung zum *Target* zusätzlich verstärkt werden. Darüber hinaus können an der Verbindung weitere Strukturelemente eingeführt werden, die für die Wechselwirkung mit dem *Target* allerdings eine untergeordnete Rolle spielen, jedoch für die Lipophilie des Moleküls von Bedeutung sind. Durch die veränderten Eigenschaften können die Aufnahme, der Transport oder die Ausscheidung des Arzneistoffes beeinflusst werden.

1.2 Regeln zur Arzneistoffentwicklung

Für die Entwicklung und Herstellung von Screeningverbindungen sind besonders medizinalchemische Faktoren von Bedeutung. Zentrale Parameter für das Wirkstoffdesign stellen vor allem die Lipinski-Parameter und die von Veber abgeleiteten Faustregeln dar.

Die Lipinski-Regeln dienen der Abschätzung, ob neu entwickelte Arzneistoffe oral verfügbar sind.^[4] Die so genannte *Rule of Five* besagt, dass die zu entwickelnde Verbindung nicht mehr als 5 Donoren und 10 Akzeptoren für Wasserstoff-Brückenbindungen aufweisen, die Molekülmasse der Verbindung unter 500 g/mol und der Verteilungskoeffizient zwischen Oktanol und Wasser (clogP) bei höchstens 5 liegen sollte, wobei eine der Regeln verletzt werden darf.

Natürlich vorkommende Anthracycline, aber auch viele andere Naturstoffe sind häufig biologisch hoch aktive Substanzen, erfüllen allerdings aufgrund ihres hohen Molekulargewichts und ihrer hohen Funktionalität die Lipinski-Kriterien nicht. Von Veber wurden neue Regeln aufgestellt, die entgegen den Lipinski-Regeln von der molaren Masse unabhängig sind.^[5] Die Summe der Wasserstoff-Brücken Akzeptoren und Donoren sollten ≤ 12 sein und das Molekül sollte höchstens 10 rotierfähige Bindungen aufweisen, da Rigidität einen entscheidenden Faktor für die orale Bioverfügbarkeit darstellt. Darüber hinaus sollte die *polar surface area* (PSA) geringer als 140 \AA^2 sein. Die PSA ist definiert als die Oberflächensumme aller polaren Atome wie Stickstoff oder Sauerstoff inklusive der gebundenen Wasserstoff-Atome. Die Methode zur Bestimmung der PSA ist sehr zeitaufwändig und benötigt viel Rechenkapazität. Daher entwickelten Ertl *et al.* die *topological polar surface area* (TPSA).^[6] In diesem einfachen Inkrementschema wird den polaren Funktionen im Molekül ein Oberflächenwert zugeordnet. Die Summe aus diesen ergibt die TPSA, die relativ nahe an den aufwändig bestimmten PSA-Werten liegen (Abb. 2).

Im vergangenen Jahrzehnt wurden viele weitere Regeln veröffentlicht, zum Beispiel von Hopkins, Ghose, Navia oder Hirschmann *et al.*^[7] Hierbei handelt es sich meist um Erweiterungen oder Verfeinerungen der bereits bestehenden Regeln zur Wirkstoffentwicklung.

In einer Studie von Ganesan wurden 24 Naturstoffe, die im Zeitraum von 1970-2006 entdeckt und ohne weitere Modifizierung als Medikament eingesetzt werden konnten, auf die obigen Parameter untersucht.^[8] Hierbei unterteilte er die Verbindungen in ein „Lipinski-Universum“, die komplett die *Rule of Five* erfüllten und in ein „Parallel-Universum“, die von diesen Regeln abwichen. Die Untersuchung der zwölf Verbindungen, die dem „Parallel-Universum“ zugeordnet wurden, wiesen fast alle einen kleineren Verteilungskoeffizienten als 5 und weniger als 12 Donoren für Wasserstoffbrückenbindungen auf, wichen jedoch von allen weiteren Regeln teilweise gravierend ab. Diese Erkenntnisse unterstreichen die besondere Relevanz dieser beiden Lipinski-Parameter für die Vorhersage der Bioverfügbarkeit.

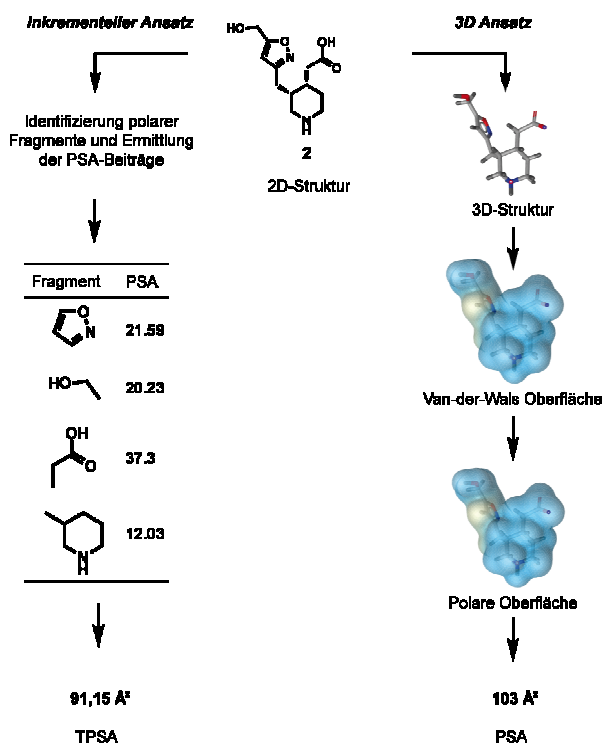


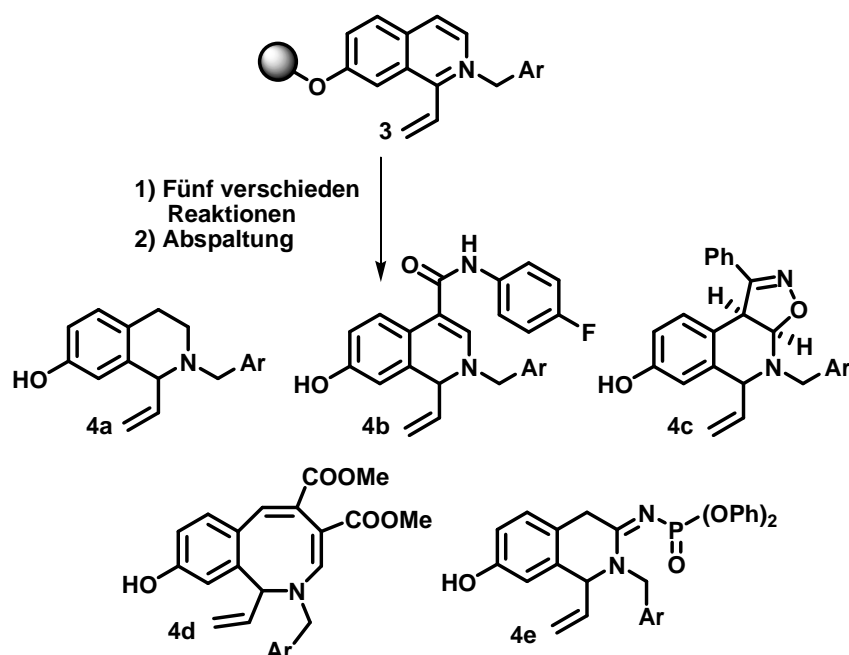
Abb. 2 Exemplarischer Vergleich der TPSA und PSA eines Piperidin-Derivates **2**^[9]

1.3 High-Throughput-Screening

In den 90er Jahren wurde in die Technologieplattform des HTS große Erwartungen gesetzt, verbunden mit der Hoffnung einen „Flaschenhals“ im Prozess der Wirkstofffindung überwinden zu können. Jedoch ergaben die überwiegende Anzahl der HTS-Kampagnen unerwartet niedrige Hitraten (<0.0001%), anstatt Leitstrukturen in hoher Zahl und Qualität zu liefern.^[10] Das einhellige Urteil in der Fachliteratur ist mittlerweile, dass zu lange versucht wurde, mit synthetisch einfach zugänglichen und in großer Anzahl leicht beschaffbaren Substanzen Erfolg zu haben. Strukturelle Komplexität wurde als unnötig oder als unakzeptable Bürde für die medizinischchemische Optimierung angesehen. Dabei wurde nicht berücksichtigt, dass in vielen Fällen genau darauf die gewünschte Wechselwirkung mit dem *Target* beruht. Die meist komplexen Strukturen von Naturstoffen mit mehreren Stereozentren und heteroatomhaltigen Substituenten sind häufig nur schwer über synthetische Methoden und in zu geringen Mengen und Reinheiten direkt aus Pflanzen oder Mikroorganismen zugänglich.^[11] Diese Nachteile führten dazu, verschiedene Konzepte zum Design komplexer *small molecules* und diverser Naturstoffanaloga zu entwerfen, um das *Screening* einfacher, synthetischer Verbindungen zu ergänzen. Exemplarisch ist der Multikinase Inhibitor Sorafenib von Bayer zu nennen, der durch HTS-Kampagnen identifiziert werden konnte.^[12]

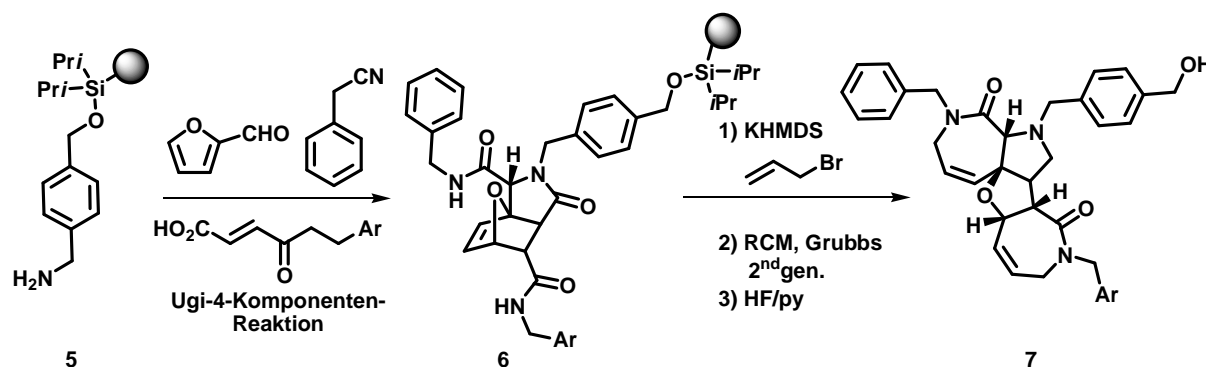
1.4 Vorstellung verschiedener Synthese-Konzepte zum Wirkstoffdesign

Die klassische Synthese eines Naturstoffes wird als *target-oriented-synthesis* (TOS) bezeichnet. Hierbei liegt eine retrosynthetische Analyse zugrunde, um effizient und in hohen Ausbeuten ein einzelnes Zielmolekül herstellen zu können. Das von Schreiber *et al.* entwickelte *diversity-oriented-synthesis* Konzept (DOS) zum Bibliotheksdesign geht von einfach zugänglichen Startmaterialien aus, um komplexe und strukturell diverse Verbindungen in weniger als 6 Syntheseschritten mit > 90% Ausbeute und Stereoselektivität zu generieren.^[13] Um diese hohen Anforderungen an eine Synthese zu erfüllen, waren vor allem die Entwicklung der Festphasen-gebundenen Synthese von Merrifield in den 60er Jahren und die Technologie der kombinatorischen Chemie, die seit den 90er Jahren immer weiter etabliert wird, von großer Bedeutung.^[14] Im Gegensatz zu TOS basiert die *diversity-oriented-synthesis* auf einer synthetischen Analyse. Zum einen steht die strukturelle Diversität der Verbindungen im Vordergrund, die sich durch Unterschiede im Grundgerüst, der Stereochemie oder diverser funktioneller Gruppen auszeichnet („*scaffold diversity*“). Exemplarisch kann dies an einer Synthese nach Schreiber *et al.* verdeutlicht werden. Ein reaktives Enamin-Intermediat **3** wurde verschiedenen Reaktionsbedingungen unterworfen, wobei multiple Alkaloid-*scaffolds* **4a-e** erhalten wurden (Schema 1).^[15]



Schema 1 Beispiel einer Synthesestrategie zur Generierung von Grundgerüst-Diversität

Zum anderen wird bei dem DOS-Konzept in die strukturelle Komplexität differenziert, die zum Beispiel durch Tandem- oder Dominoreaktionen ermöglicht werden kann (Schema 2).^[16]



Schema 2 Beispiel einer Synthesestrategie für ein Bibliotheksdesign mit hoher struktureller Komplexität

Auf Grundlage des DOS-Prinzips wurden viele Bibliotheken mit diversen Grundgerüsten synthetisiert. Durch den flexiblen Zugang kann eine erste Bibliothek schnell auf ihre Struktur-Wirkungs-Beziehung (SAR) getestet und in weiteren Entwicklungszyklen optimiert werden. Über diese Methode wurden unter anderem Hits wie der zellgängige Inhibitor HR22C16 des molekularen Motorproteins Eg5 oder CLL-19, ein vesikulärer Transportinhibitor zur Verhinderung der Exocytose, gefunden.^[17]

In einer Screening-Kampagne wurde an 40 verschiedenen zellbasierten Assays der Einfluss der strukturellen Komplexität und Diversität geprüft.^[18] Im Vergleich wurden mehr als 100 Makrolide und ihre linearen Vorläufer von Schreiber *et al.* auf ihre Aktivität untersucht (Abb. 3). Als Resümee dieser Studie konnte gezogen werden, dass im Vergleich zu ihren linearen Vorläufern die strukturell komplexeren und rigiden Makrolide eine wesentlich höhere Aktivität und eine bessere Selektivität an einzelnen Zelllinien aufwiesen. Permutationen der Stereozentren der Makrolide und ihrer Vorläufer ergaben zusätzlich, dass die Stereochemie als zweitwichtigster Faktor nach der Komplexität für die Spezifität angesehen werden kann.

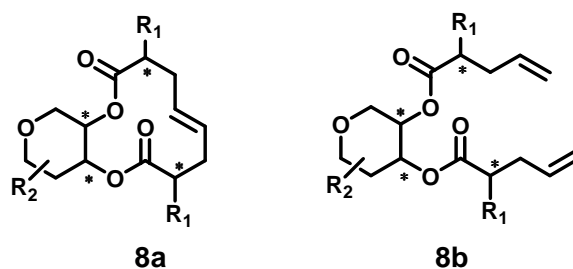
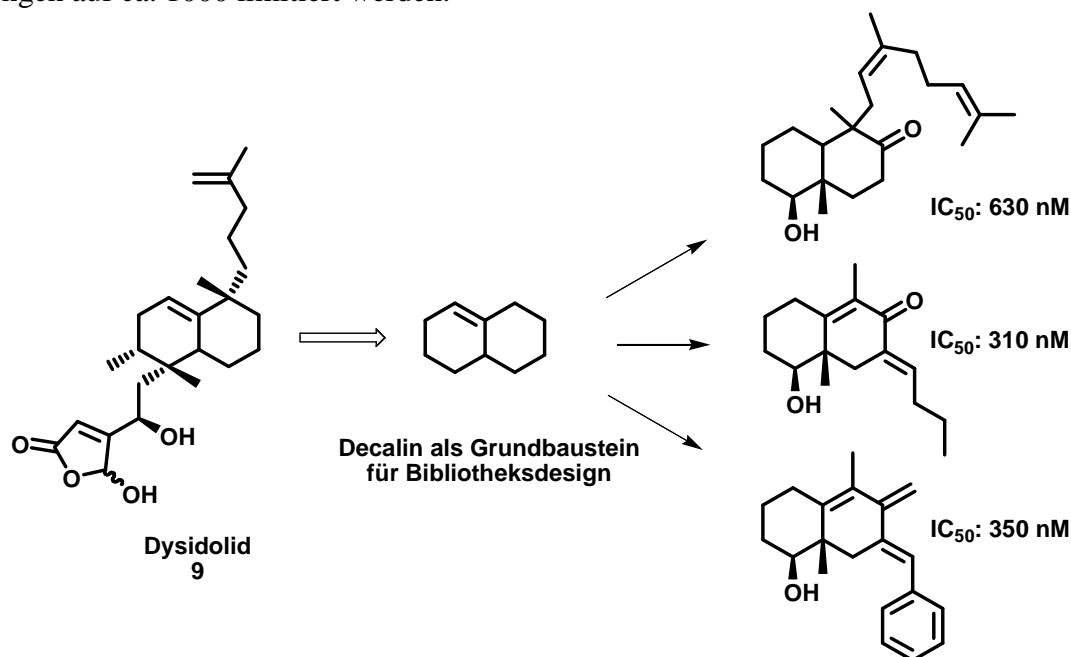


Abb. 3 Allgemeine Strukturen der Makrolid-Bibliothek **8a** und der strukturell weniger komplexen, linearen Bibliothek **8b** (die permutierten chiralen Zentren wurden mit einem Stern gekennzeichnet)

Möglichkeiten des Wirkstoffdesigns liegen ebenfalls darin, die evolutionäre „Erfahrung“ der Natur beim Design von Verbindungen, die mit biologischen *Targets* wechselwirken sollen, einzubeziehen. Dieses Konzept wurde von Waldmann *et al.* im *biology-oriented-synthesis*-Verfahren (BIOS) rationalisiert.^[19] Die strukturell komplexe „Welt“ der Naturstoffe wurde hierbei auf simple Carbo-, N- und O-Heterocylen reduziert (SCONP = *structural classification of natural products*).

Basierend auf den evaluierten Grundgerüsten wurden Bibliotheken entworfen, zum Beispiel auf Basis der Stukturmotive von Spiroketalen, Tetrahydropyranen oder Indolen. Parallel dazu wurde die Proteinwelt analysiert (PSSC = *protein structure similarity cluster*).^[20] Proteine liegen in einer bestimmten Faltung vor. Je nach Faltungstyp sind bestimmte Bindungsdomänen vorhanden, die durch die jeweilige Anordnung der Aminosäuren präzisiert werden. Durch computergestützte Genomanalyse konnte die Zahl der einander ähnlichen Faltungen auf ca. 1000 limitiert werden.

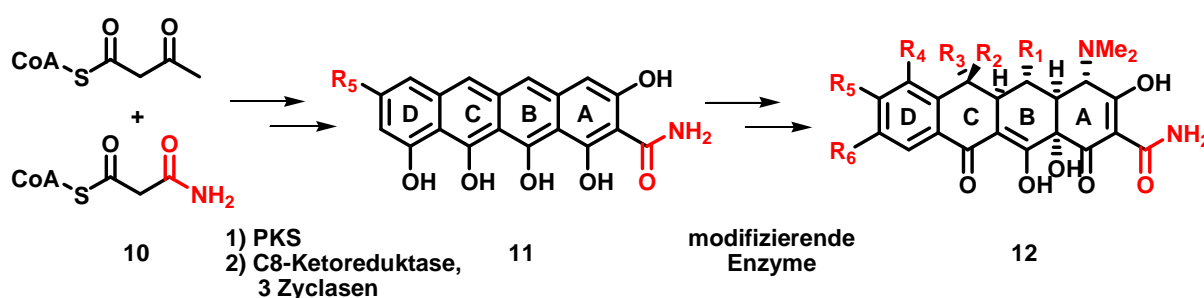


Schema 3 Inhibierung der 11- β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase mit Decalin abgeleiteten Derivaten

Das BIOS-Konzept soll einen Zusammenhang zwischen den Proteinen und *Scaffolds* herstellen, wobei beide Bereiche in Cluster eingeordnet wurden. Somit könnten gefundene Ergebnisse leicht auf strukturell ähnliche Proteine übertragen werden und gegebenenfalls Nebenwirkungen abgeschätzt werden. Ein Beispiel stellt Dysidolid 9 dar, das die Cdc25A-Phosphatase adressiert, die den Zellzyklus reguliert (Schema 3).^[21] Ähnliche Bindungsstellen wurden auch in der Acetylcholinesterase und der 11- β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase, zwei in Funktion und Tertiärstruktur verschiedene Proteine, gefunden. In einer Screening-Kampagne wurden 162 verschiedene Verbindungen mit dem aus Dysidolid 9 abgeleiteten Decalin-Grundgerüst auf Inhibition der 11- β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase getestet. Hierbei zeigten 30 Verbindungen Inhibition im mycromolaren und vier sogar im nanomolaren Bereich. Dieses Beispiel zeigt klar den Grundgedanken des BIOS-Konzeptes, die biologische Prävalidierung verschiedener Strukturtypen zu nutzen, um bei einer breiten Vielfalt an Zielproteinen eine biologische Wirkung zu erreichen. Bislang wurde das Konzept erst an wenigen Beispielen belegt und muss noch weiter auf seine Möglichkeiten untersucht werden.

1.5 Die konvergente Totalsynthese von Naturstoffen als Tool zur Wirkstoffentwicklung

Natürliche Organismen produzieren viele selektiv wirkende Sekundärmetabolite mit einer hohen Bioaktivität. In den vergangenen Jahrzehnten wurden allerdings nur wenige Naturstoffe gefunden, die direkt als Medikament eingesetzt werden konnten. Einer direkten Nutzung des Naturstoffes als Medikament stehen meist die aufwändige Herstellung, die oft hohe Toxizität und die daraus resultierenden Nebenwirkungen entgegen. Durch das Design von Bibliotheken, basierend auf dem Grundgerüst des jeweiligen Naturstoffes, können wirksame Medikamente entwickelt und eventuell bestehende Resistenzmechanismen umgangen werden.^[22] Hierzu kann der komplexe Naturstoff semisynthetisch hergestellt oder direkt aus dem jeweiligen Biomaterial isoliert eingesetzt und derivatisiert werden. Ein Beispiel für diese Strategie stellt das Tetracyclin **12** dar (Schema 4).^[23]



Schema 4 Beispiel von biotechnologisch hergestellten und anschließend semisynthetisch veränderten Tetracyclinen **12** (rot = Reste, die über die Biosynthese zugänglich sind)

Eine flexiblere Methode stellt der totalsynthetische Ansatz dar.^[24] Für Strukturtypen wie zum Beispiel der diversen Anthracyclin- und Tetracyclinklasse existieren viele lineare Synthesemethoden.^[25] Bei linearen Strategien treten häufig Probleme durch die zunehmende Komplexität der Moleküle auf. Benötigte Schutzgruppenstrategien und Nebenreaktionen, bedingt durch die hohe Funktionalität der Ausgangsverbindungen, führen häufig zu Ausbeuteverlusten.

Ein effizienter Ansatz, um komplexe Naturstoffe zu realisieren, ist die konvergente Synthese. Hierzu wird das Zielmolekül in synthetisch einfach zugängliche und in ihrer Komplexität und Größe gleichwertige Bausteine unterteilt, die an einem späten Punkt der Synthese miteinander verknüpft werden. Die strukturell weniger aufwändigen Bausteine können meist in wenigen Syntheseschritten und guten Ausbeuten realisiert und anschließend miteinander verknüpft werden. Ein weiterer positiver Aspekt ist die einfache chemische Veränderung der Teilstrukturen. Hierbei können neue Funktionalitäten am Molekül eingeführt, weggelassen oder Stereozentren variiert werden. Durch eine variable Kombination der einzelnen Bausteine kann somit eine Vielzahl an Naturstoff-Analoga synthetisiert werden, die meist nicht oder nur sehr aufwändig ausgehend von dem Naturstoff zugänglich sind.

Zusätzlich können die einzelnen Fragmente, die unter die *small molecules* fallen, auf ihre Bioaktivität untersucht werden. Dies ist eine gängige Methode in der Medikamentenentwicklung und wurde zum Beispiel bei der Totalsynthese des Krebsmedikamentes Halichondrin B **13** angewandt. Hierbei zeigte sich, dass die Osthälfte der Verbindung wesentlich potenter als der eigentliche Naturstoff war. Eribulin **14** (E7389) ist mittlerweile ein durch die Firma Eisai auf dem Markt eingeführtes Medikament (Abb. 4).^[26]

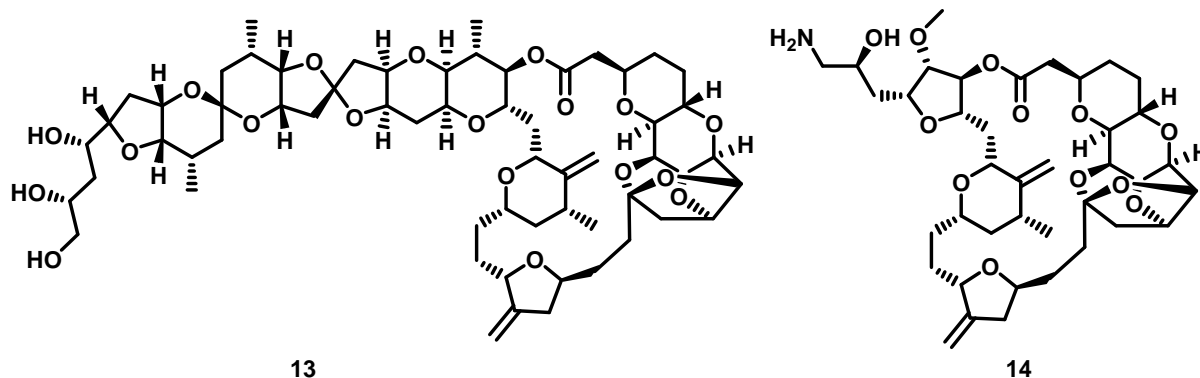
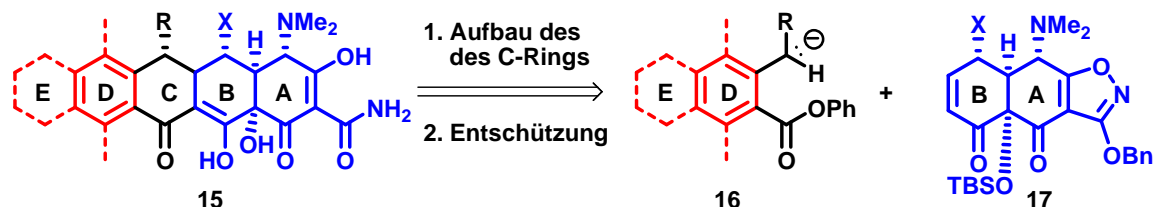
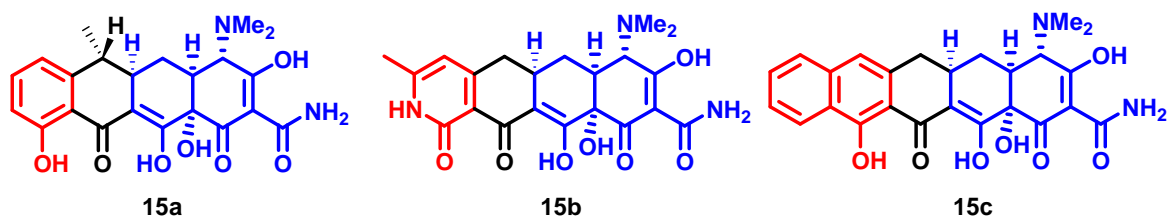


Abb. 4 Struktur von Halichondrin B **13** und Eribulin **14**

Exemplarisch für die konvergente, enantioselektive Synthese von strukturell diversen Tetracyclinantibiotika **15a-c** sind die Arbeiten von Myers *et al.* zu nennen, der dieses Konzept erstmalig für diese komplexe Naturstoffklasse realisieren konnte (Schema 5).^[27] Kristallstrukturen des Tetracyclin **15**, gebunden an die 30S-Unterheit der bakteriellen RNA zeigten, dass die Nord- und Südhälfte des Moleküls interagieren.^[28] Die Ost- und Westhälfte ragen aus dem Ribosom heraus und können somit für die Variation der Struktur zur Verhinderung von auftretenden Resistenzen genutzt werden. Die „AB plus D“-Kupplungsstrategie, die eine Michael-Dieckmann-Reaktion und anschließende Entschützung beinhaltet, wurde seit der erstmaligen Veröffentlichung 2005 stetig weiter entwickelt. Über die effiziente, flexible Synthesestrategie konnten mehr als 50 Tetracyclin-Derivate hergestellt werden, die Aktivität gegenüber einer Vielzahl an Antibiotika-resistenten Bakterien aufwiesen.^[29]



Exemplarische Derivatisierungsmöglichkeiten:



Schema 5 Retrosynthetischer Zugang zur konvergenten Synthese von 6-Deoxytetracyclin-Antibiotika **15** nach Myers *et al.*

2. Eigenschaften von Anthracyclinen und strukturverwandten Naturstoffen

2.1 Strukturen und Eigenschaften von Anthracyclinen

Sekundärmetabolite sind Substanzen, die von Pflanzen, Mikroorganismen oder Pilzen hergestellt werden. Die Produktion dieser Verbindungen ist mit einem Energieverbrauch des jeweiligen Organismus verbunden, was auf einen evolutionären Vorteil schließen lässt. Durch knockout-Mutationen an verschiedenen Organismen wurde nachgewiesen, dass in vielen Fällen Sekundärmetabolite nicht essentiell für deren Überleben sind. Allerdings fungieren diese komplexen, strukturell anspruchsvollen Verbindungen unter anderem als chemische Verteidigung gegen konkurrierende Organismen.^[22a,30] Zudem weisen sie häufig eine biologische Aktivität auf und sind für verschiedenste pharmakologische Anwendungen in höchstem Maß relevant.

Eine deutlich antitumorale Wirkung besitzt die Familie der Anthracycline, die zu der meist untersuchten Naturstoffklasse der letzten 50 Jahre zählt.^[31] Ihre Vertreter sind in der Regel stark gefärbte, aromatische Polyketide mikrobiellen Ursprungs. Die Verbindungen besitzen ein vom Anthrachinon abgeleitetes Ringsystem sowie eine am gesättigten A-Ring α -glykosidisch verknüpfte Zuckereinheit (Abb. 5). Naturstoffen wie das Arugomycin **16a** illustrieren die Vielfalt dieser Substanzklasse, die geprägt ist durch eine breite Varianz des Aglykons und einer Vielfalt an gebundenen Zuckern.

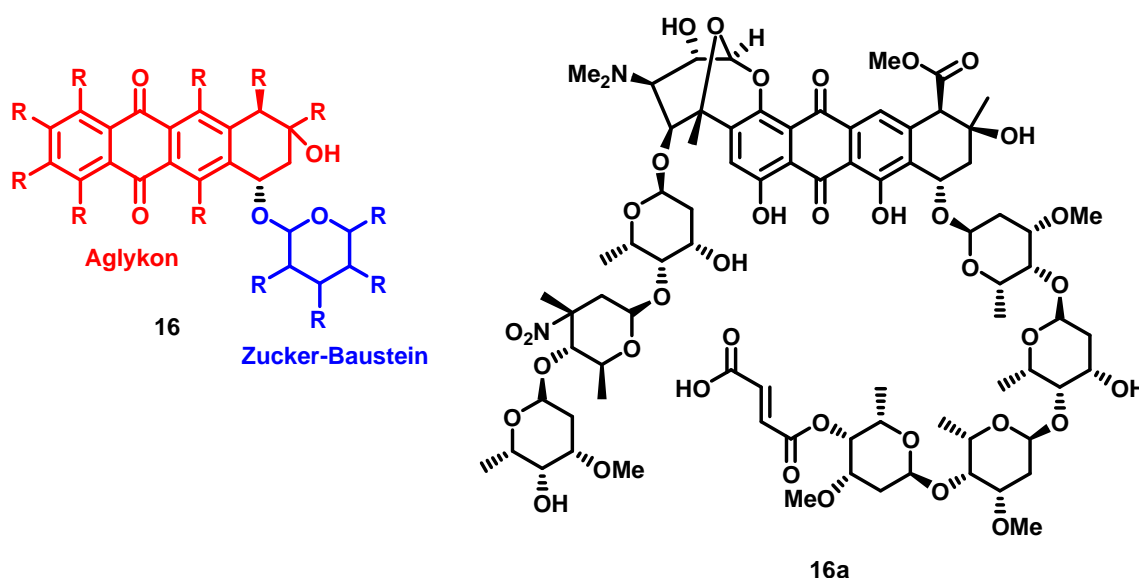


Abb. 5 Allgemeiner Aufbau von Anthracyclinen **16**

Die cytostatische Wirkung der Anthracycline beruht auf verschiedenen Wirkmechanismen. Aus der Interkalation teilweiser oder vollständig planarer Wirkstoffe zwischen den Basen der DNA resultiert eine Hemmung der Nucleinsäure-Synthese.^[3] Einen weiteren Wirkmechanismus stellt die Hemmung der Topoisomerase II dar, aus der Doppelstrangbrüche resultieren. Auch die Bildung reaktiver Sauerstoff-Spezien (ROS) kann Doppelstrangbrüche verursachen. Sie ist zudem für die Kardiotoxizität der Anthracycline verantwortlich. Das erste Anthracyclin, β -Rhodomycin **17**, isolierte 1950 Brockmann und Bauer aus *Streptomyces purpureus*. Es besitzt antibiotische und zytotoxische Wirkung (Abb. 6).^[32]

In den nachfolgenden Jahrzehnten wurden viele neue Verbindungen isoliert bzw. synthetische, semisynthetische und biosynthetische Methoden zur Herstellung natürlicher und strukturell veränderter Vertreter dieser Naturstoffklasse entwickelt. Daunorubicin **18a** wird häufig im Rahmen der Kombinationschemotherapie bei der akuten myeloischen (AML) bzw. akuten lymphatischen Leukämie (ALL) und das strukturell ähnliche Doxorubicin **18b** als Zytostatikum bei soliden Tumoren in der Klinik eingesetzt.^[33]

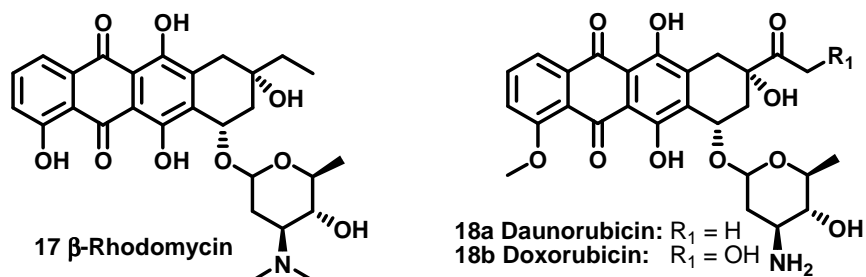


Abb. 6 Prominente Vertreter der Naturstoffklasse der Anthracycline

2.2 Strukturen und Eigenschaften von Pyronaphthochinonen

Pyronaphthochinone, eine verwandte Naturstoffklasse der Anthracycline, weisen ebenfalls antibiotische oder zytotoxische Wirkung auf. Sie werden unterteilt in monomere, dimere und kohlenhydratabgeleitete Pyronaphthochinone (Abb. 7).^[34] Kalafungin **19** und strukturell ähnliche Verbindungen wie Griseusin **20** oder das Dimer Crisamycin A **21** sind anspruchsvolle Synthesziele, die intensiv in den Arbeitsgruppen von Brückner und Brimble untersucht wurden.^[35]

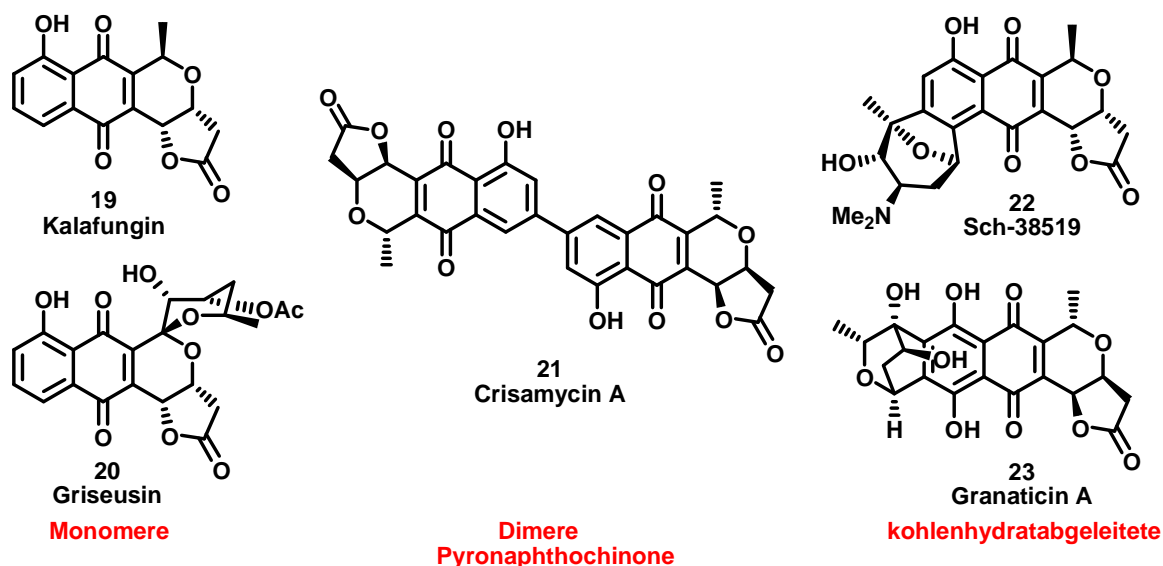


Abb. 7 Prominente Pyronaphthochinone

Die Naturstoffe Sch 38519 **22** und Granaticin A **23** besitzen jeweils ein einzigartiges D-Ringsystem, das aus dem ungewöhnlichen Einbau von Zuckereinheiten bei der Biosynthese resultiert. Beide Verbindungen weisen zusätzlich interessante Bioaktivitäten auf.

2.3 Granaticin A-Isolierung und Strukturaufklärung

Granaticin A **23**, auch bekannt als Granatomyacin C oder Litmomycin, wurde erstmals im Jahre 1957 aus dem Bodenbakterium *Streptomyces olivaceus* von Zähler *et al.* isoliert.^[36] In den folgenden Jahren konnte das Pyronaphthochinon **23** in weiteren *Streptomyceten* wie *S. litmogenes*, *S. thermoviolaceus* und *S. violaceoruber* nachgewiesen und isoliert werden (Abb. 8).^[37]

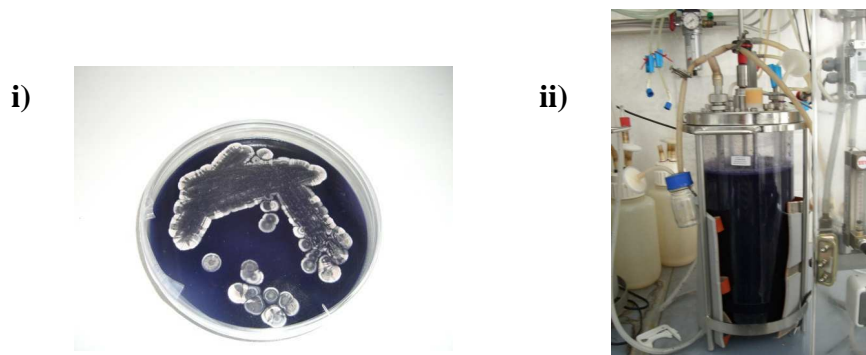


Abb. 8 i) Kolonien von *Streptomyces violaceoruber* Stamm Tü22
ii) Fermentationslösung des Bodenbakteriums

Neben Granaticin A **23** wurden aus diesen Bodenbakterien weitere strukturverwandte Naturstoffe, unter anderem Granaticin B **24**, das L-Rhodinosid des Granaticin A, Dihydrogranaticin **25** und die 4-Deoxy-4-*S*-(*N*-acetylcysteinyl)granaticinsäure **26** isoliert (Abb. 9).^[37a,38] Aufgrund ihres Grundgerüsts werden diese Naturstoffe der Familie der Benzoisochromane oder Pyronaphthochinone zugeordnet.

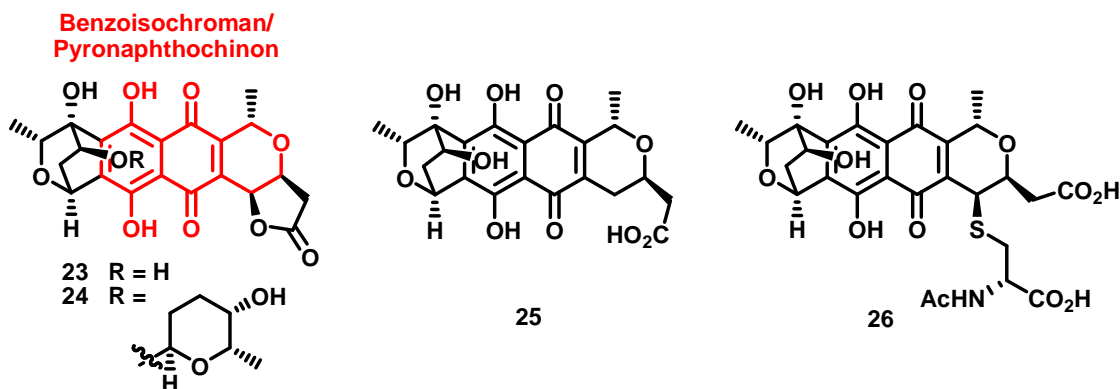


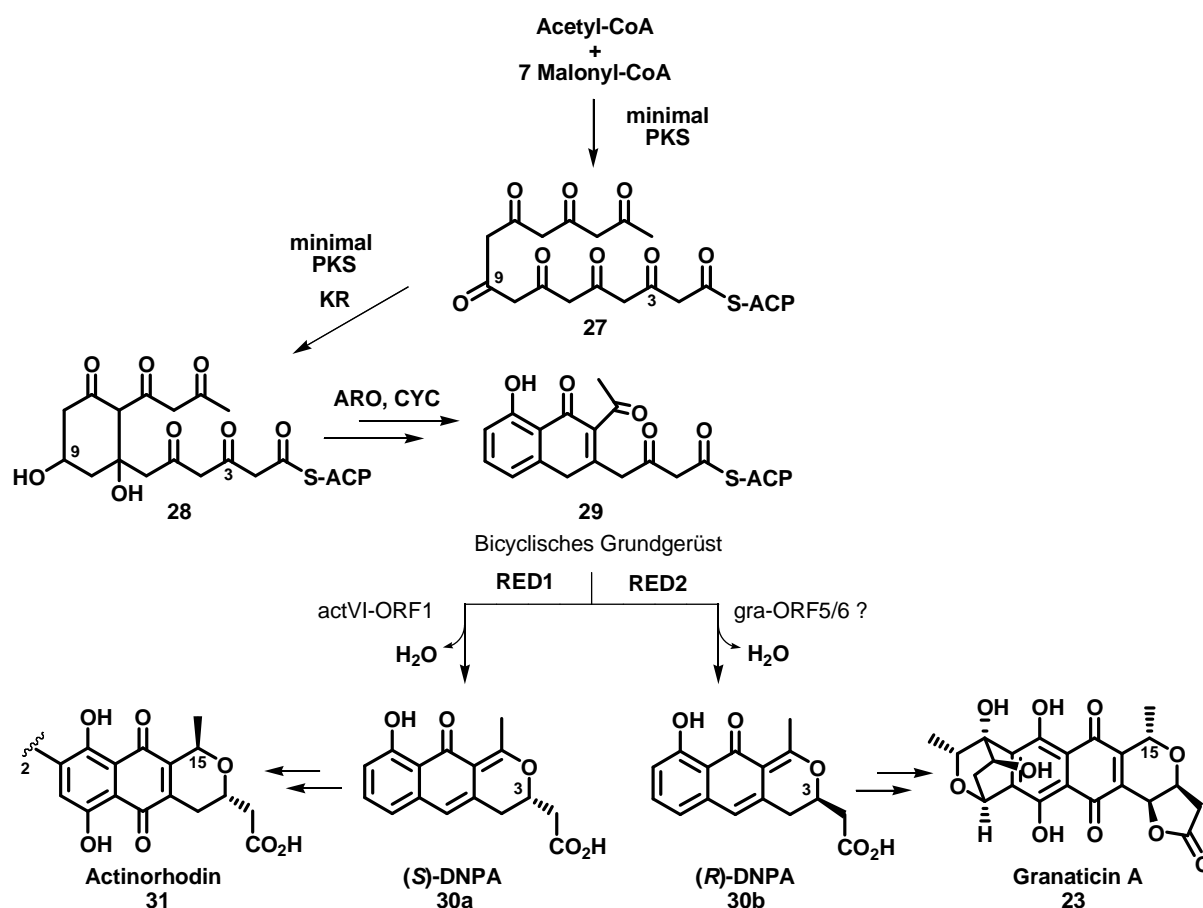
Abb. 9 Aus *Streptomyceten* isolierte Granaticinderivate

Die Struktur des Sekundärmetaboliten **23**, von dem man zuvor nur wusste, dass es sich um ein Polyhydroxychinon handelte, konnte erst 1968 aufgeklärt werden. Keller-Schierlein *et al.* konnten durch UV-, IR- und NMR-spektroskopische Methoden und den chemischen Abbau des Chinonteils durch Ozonolyse und anschließender Veresterung den Aufbau des Granaticin A **23** vollständig klären.^[39] Durch eine Kristallstrukturanalyse eines Tri-O-acetyl-O-(monoiodoacetyl)-Derivats konnte die vorgeschlagene Struktur bestätigt und die absolute Konfiguration des Naturstoffs **23** geklärt werden.^[40]

2.4 Granaticin A-Ansätze zur Aufklärung der Biosynthese

Actinorhodin **31** gehört wie Granaticin A **23** zu der Klasse der Benzoisochromanchinon-Antibiotika, isoliert aus *Streptomyces*. Die Biosynthese des aromatischen Grundgerüsts des Granaticin entspricht mit Ausnahme des Aufbaus der Stereozentren an C-3 und C-15 dem des Actinorhodins. Obwohl sich bis heute viele Gruppen mit der Biosynthese von Actinorhodin **31** und verwandten Strukturen beschäftigt haben, ist der Mechanismus nicht vollständig geklärt.

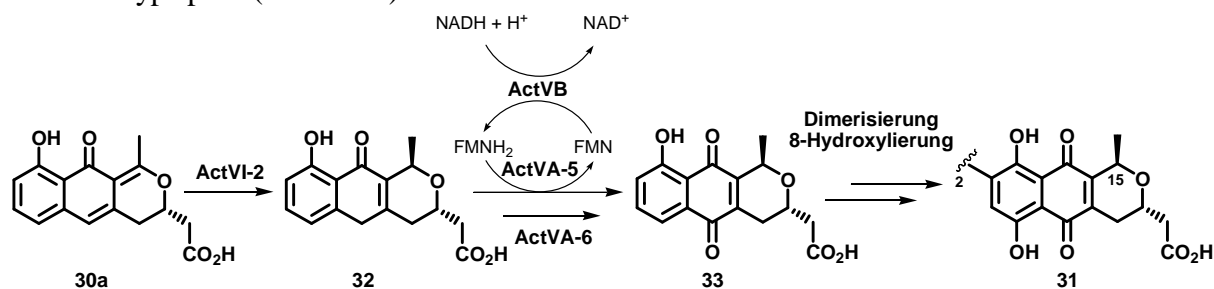
Der Aufbau des linearen Oktaketids erfolgt aus einem Acetyl-Carrier-Protein (ACP) und sieben Malonateinheiten über eine minimal Polyketidsynthese (PKS) des Typs II (Schema 6). Unter Typ II versteht man einen Multienzymkomplex aus eigenständigen monofunktionalen Proteinen.^[41] Die darauf folgende Reduktion am C-9 durch eine Ketoreduktase (KR) wurde erst kürzlich durch die Gruppe um Korman durch Cokristallation untersucht und aufgeklärt.^[42] Die Aromatisierung des ersten Ringssystems durch eine Aromatase (ARO) und der Aufbau des zweiten Ringsystems durch eine Cyclase (CYC) führten zu dem bicyclischen, aromatischen Grundgerüst **29** des Naturstoffs.



Schema 6 Vorgeschlagener Biosyntheseweg des Actinorhodin **31** und Granaticin A **23**

Der Aufbau des Stereozentrums an C-3 wurde am Biosyntheseweg des Actinorhodins **31** von Itoh *et al.* intensiv untersucht.^[43]

Enzymatische Studien zeigten, dass erst das ACP-freie bicyclische Intermediat gebildet wird, und anschließend die stereoselektive Reduktion (RED1) am C-3 erfolgt. Nach Aufbau des Tricyclus und Eliminierung von Wasser wird (S)-4-Dihydro-9-hydroxy-1-methyl-10-oxo-3H-naphtho[2,3-c]pyran-3-essigsäure **30a** gebildet, das erste isolierte chirale Zwischenprodukt der Biosynthese. Weitere Studien von Ichinose *et al.* zeigten, dass nach Aufbau des zweiten Stereozentrums am C-15 die Einführung des Chinons am C-6 im ACT Gencluster über zwei verschiedene Wege erfolgen kann.^[44] Das Enzymsystem ActVA-5/ActVB ist normalerweise für die Einführung des Sauerstoffes am C-6 verantwortlich. Zusätzlich kann die Oxidation zum Chinon ebenfalls durch ActVA-6 erfolgen, was allerdings eine untergeordnete Rolle für den Wildtyp spielt (Schema 7).



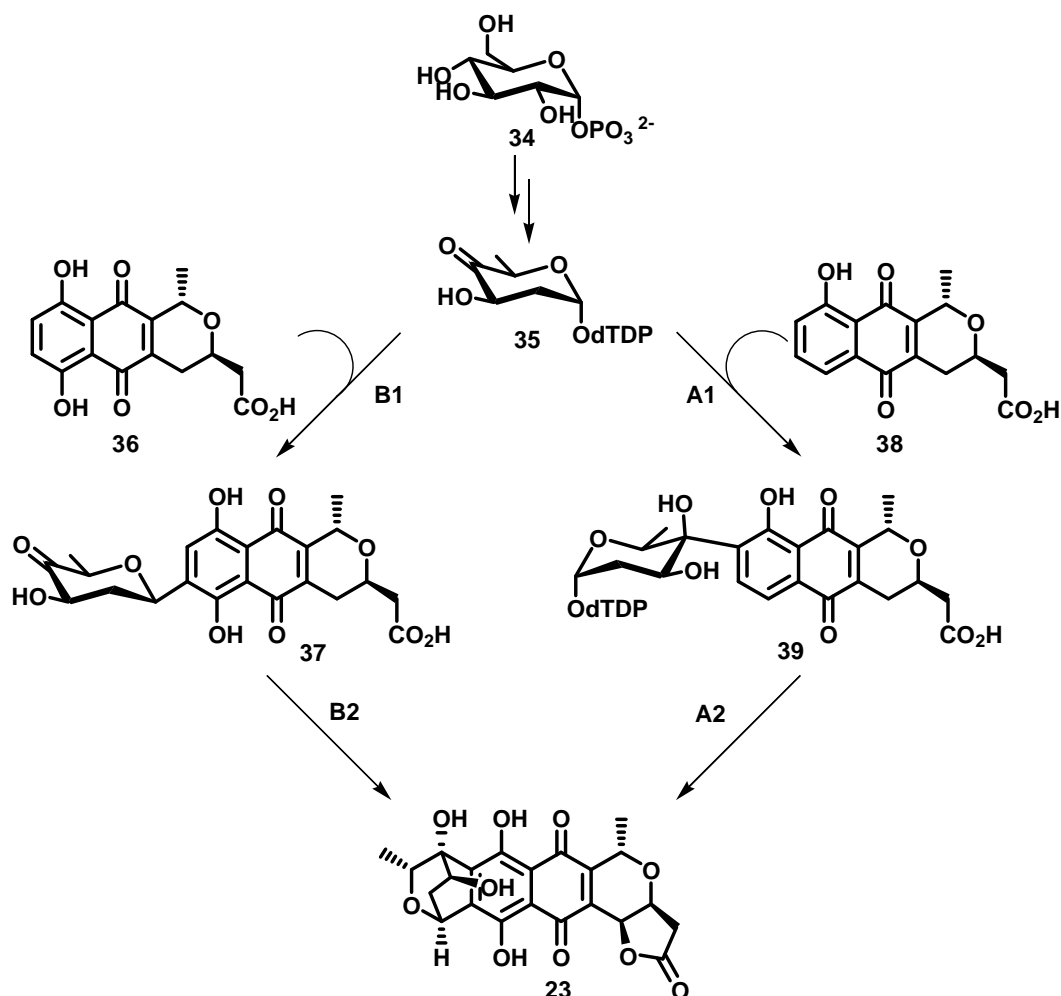
Schema 7 Untersuchte post-PKS-Stufen von Actinorhodin **31**

Der Aufbau der Stereozentren an C-3 und C-15 im Biosyntheseweg des Granaticin und der Zeitpunkt der Einführung der Hydroxygruppe am C-8 sind noch nicht vollständig aufgeklärt. Es konnten teilweise Analogien zwischen dem GRA und ACT Genclustern, aber auch Abweichungen in den post-PKS Stufen festgestellt werden. In Vergleichsstudien der Gencluster der Naturstoffe konnte keine Entsprechung der für die Stereochemie verantwortlichen Gene bei Actinorhodin zu Granaticin gefunden werden. Es konnten allerdings zwei Kandidaten für die Reduktion an C-3 im Gencluster (gra-ORF5/6) von Granaticin identifiziert werden, was neben der Einführung der Stereochemie am C-15 von der Gruppe um Ichinose *et al.* intensiv untersucht wird.^[45]

Neben der Biosynthese des Grundgerüsts wurde auch der Aufbau des D-Rings und der Zuckereinheit L-Rhodinose, welche am Granaticin B **24** gebunden ist, durch Floss *et al.* untersucht.^[46] Der einzigartige Oxabicyclus wird aus Glucose gebildet. Hier wird Glucose-1-Phosphat **34** in mehreren enzymatischen Reaktionen zu 2,6-Didesoxy-4-keto-dTDP-glucose **35** umgesetzt (Schema 8). Für die Verknüpfung der Hexose mit dem Aglykon sind zwei von der Hydroxyfunktion am C-8 Kohlenstoffatom abhängige Mechanismen denkbar. In Weg A wird über eine Aldolkondensation der Zuckerbaustein an C-10 des Trizyclus gebunden. Die hier fehlende Hydroxyfunktion wird anschließend eingeführt, die zweite Bindung zum Aufbau des Pentacyclus geknüpft und im letzten Schritt das Lacton formiert. In Weg B würde die Verknüpfung der Zuckereinheit über eine Glycosyltransferase an C-9 erfolgen. Diese Transformation benötigt eine Hydroxyfunktion am C-8 Kohlenstoffatom. In einer intramolekularen Aldolkondensation wird hier das Grundgerüst des Naturstoffes aufgebaut und final nach Oxidation der benzyllischen Position das Lacton geschlossen.

Erst kürzlich konnte erstmalig von der Gruppe um M. R. Deng eine genetische Manipulation am Granaticin produzierenden Stamm *Streptomyces vietnamensis* GIMV4.0001 durchgeführt werden.^[47] Durch das Ausschalten der minimal PKS wurde die Biosynthese des Naturstoffes komplett unterdrückt, was durch HPLC-Analyse der Extrakte geprüft wurde.

Solche genetischen Manipulationen waren an *s. violaceoruber* Tü22 nicht oder nur eingeschränkt möglich. Diese Technik kann in Zukunft genutzt werden, um den zu weiten Teilen ungeklärten Biosyntheseweg des Granaticins **23** *in vitro* aufzuklären.



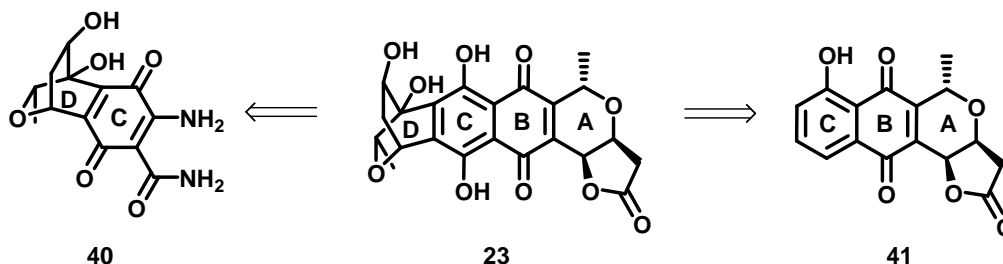
Schema 8 Möglicher Einbau der Zuckereinheit während der Biosynthese des Naturstoffes

2.5 Biologische Eigenschaften

Das Benzoisochromanchinon Granaticin A **23** zeigt Aktivität gegen Gram-positive, jedoch keine oder geringfügige Aktivität bei Gram-negativen Bakterien, Mycobakterien, Pilzen oder Hefen.^[48] Granaticin A **23** zeigt zusätzlich Antitumoraktivität an Mäusen mit P-388 lymphatischer Leukämie (T/C 166% bei 1.5mg/kg). An KB Zellen, einer Sublinie der Tumorzelllinie HeLa, wirkt das Pyronaphthochinon **23** zudem zytotoxisch mit einer mittleren Effektivdosis ED₅₀ von 1.6 µg/ml.^[49] Im Gegensatz zu den meisten Anthracyclinen beruht die Zytotoxizität von Granaticin **23** nicht auf Interkalation mit der DNA, sondern auf der Inhibition der RNA-Synthese bei höheren Konzentrationen *in vivo*.^[50] Der Naturstoff **23** wechselwirkt mit der Leucyl-RNA-Synthetase und verhindert die Beladung der tRNA, was zu einer Blockierung der Elongation während der Proteinbiosynthese führt. Unter anderem interagiert das Pyronaphthochinon **23** mit der 45S ribosomalen RNA und hemmt deren Entwicklung, abhängig von Konzentration und Inkubationszeit. Bis heute ist der Wirkmechanismus des Granaticin A **23** nicht im Detail geklärt.

2.6 Synthetische Zugänge zu Granaticin A

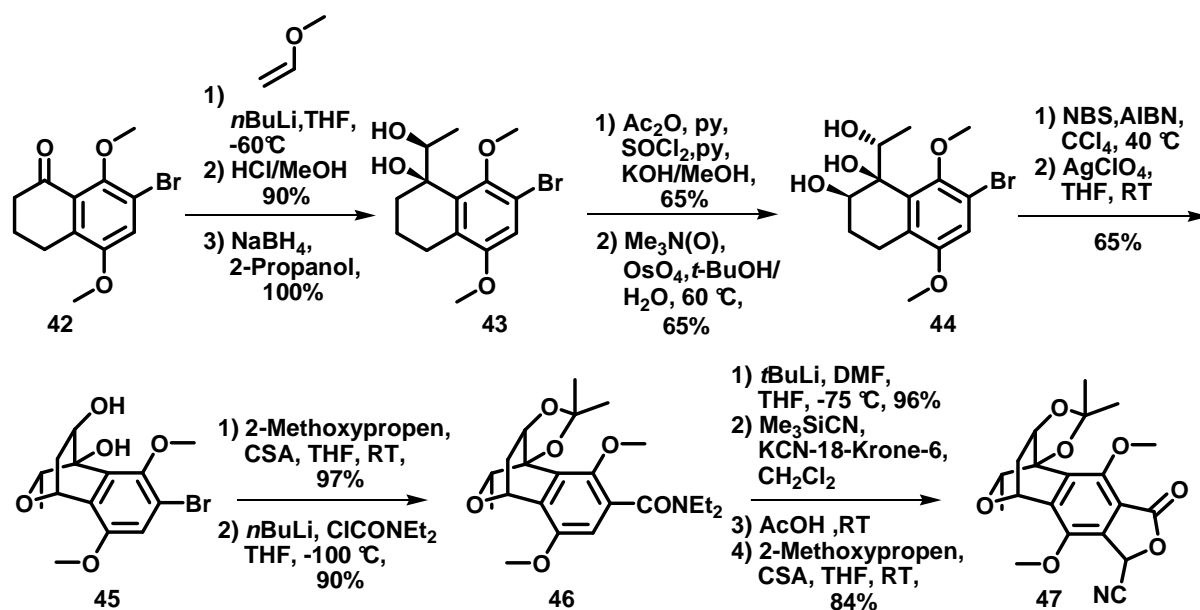
Der Naturstoff Granaticin **23** ist ein Hexacyclus, der am C-Ring gebunden ein 2-Oxabicyclo[2.2.2]oct-5-en Ringsystem aufweist (Schema 9). Neben der Zielverbindung **23** beinhaltet nur ein weiterer Naturstoff, Sarubicin A **40**, dieses Strukturmotiv.^[51] Die Verbindung **23** besitzt am Dihydropyranring A ein 1,3-*trans* konfiguriertes γ -Lacton. Dieses Strukturmotiv ist weit verbreitet, exemplarisch sei hier das Pyranonaphthochinon Nanaomycin D **41** genannt.^[52]



Schema 9 Die Naturstoffe Sarubicin A **40**, Granaticin A **23** und Nanaomycin D **41**

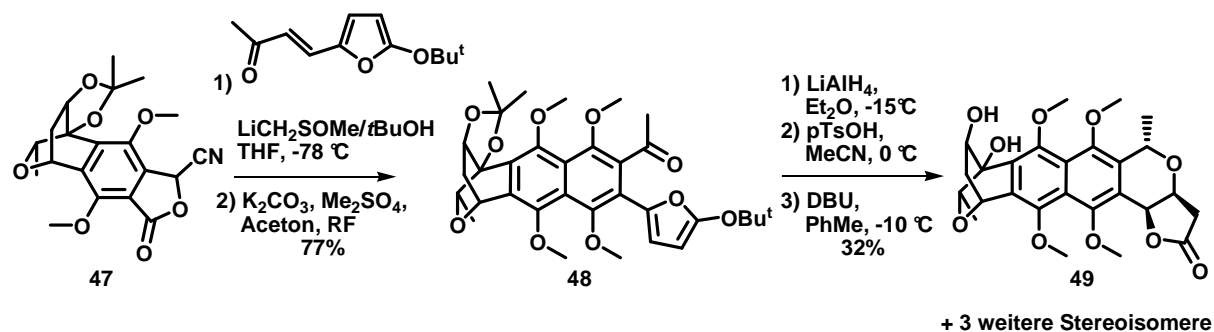
2.6.1 Die Totalsynthese des racemischen Granaticin A

Im Jahre 1978 veröffentlichte die Gruppe um Yoshii erstmalig die Totalsynthese des Naturstoffes Granaticin A **23**.^[53] Die Synthese geht von der Addition einer Lithium-Spezies des Methylvinylethers an das 7-Bromtetralon **42** aus (Schema 10), das in einer vierstufigen Synthese aus *p*-Dimethoxybenzol erhalten wurde.^[54] Durch anschließende saure Aufarbeitung wurde ein α -Ketol hergestellt, welches Substrat-kontrolliert zum Diol **43** reduziert (*dr* = 9:1) wurde. Nach Eliminierung der tertiären Alkohol-Funktion wurde ein Allylalkohol erhalten, der in einer Substrat-gesteuerten Bishydroxylierungsreaktion selektiv zu dem Triol **44** umgesetzt werden konnte. Der Aufbau des Oxabicyclus des Naturstoffes **45** stellt eine wichtige Zwischenstufe der Synthese dar. Diese Reaktionssequenz wurde bereits von Yoshii *et al.* in vorherigen Studien zur Synthese des Naturstoffes Sarubicin A **40** untersucht. Über radikalische Bromierung in benzylicher Position und anschließendem Ringschluss über eine S_N1 Reaktion konnte dieses interessante Strukturmotiv aufgebaut werden. Nach dem Schützen der Diol-Funktion konnte der kupplungsfähige Baustein **45** nach einem Brom-Lithium-Austausch mit Diethylcarbamylochlorid zum Amid **46** umgesetzt werden. Eine anschließende Formylierungsreaktion am Aromaten lieferte einen Aldehyd, der durch Umsetzung mit Trimethylsilylcyanid und einem Kaliumcyanid-Kronenether-Komplex in das Cyanophthalid **47** (*dr* = 1:1) überführt wurde. Die Verbindung **47** stellt ein Schlüsselintermediat der Synthesesequenz dar.



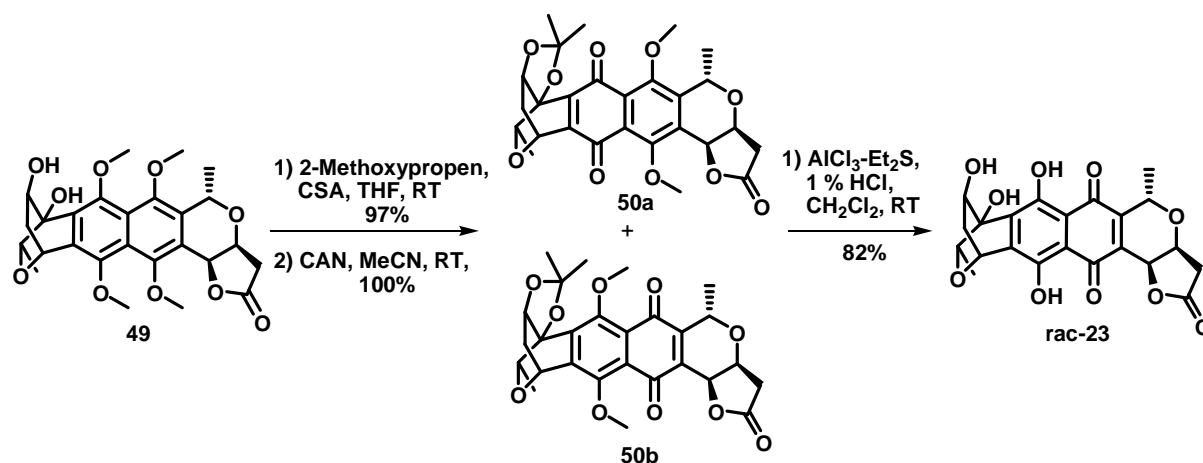
Schema 10 Synthese des Schlüsselintermediates 47

Über eine Kraussche Benzanellierung wurde der B-Ring des Naturstoffs aufgebaut, wobei das Schlüsselintermediates 47 mit dem Michael-Akzeptor 5-*tert*-Butoxy-2-furfurylidenaceton umgesetzt wurde (Schema 11). Das daraus resultierende Hydrochinon wurde nach Schützung zum Methylether 48 unter basischen Bedingungen zum Pyranolacton 49 reduziert. Die vier dabei entstanden stereoisomeren γ -Lactone konnten mittels präparativer HPLC getrennt und strukturell aufgeklärt werden. Das gewünschte *trans*-Isomer 49 wurde lediglich in einer Ausbeute von 32% erhalten.



Schema 11 Aufbau des ABCD-Ringsystems des Granaticin A

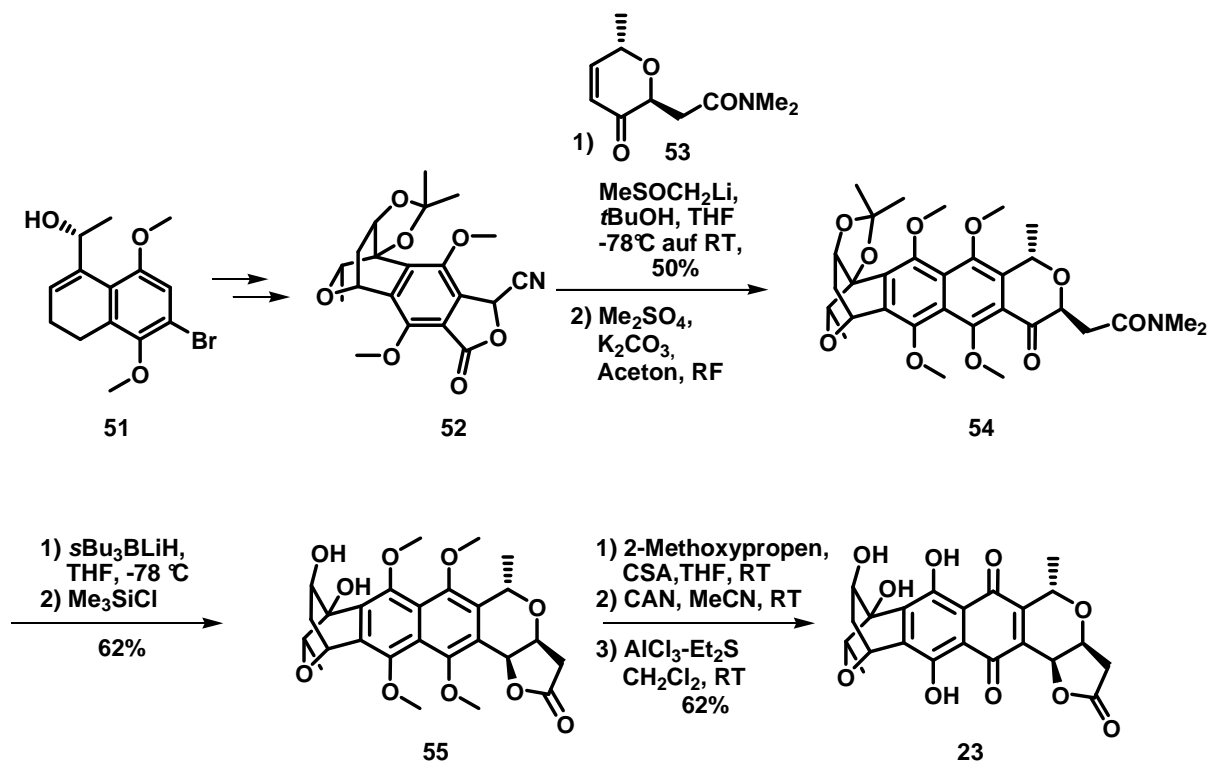
Nach erneuter Schützung der Diol-Funktion des Lactons 49 wurde in einer zweistufigen Entschütungssequenz das racemische Granaticin A **rac-23** in einer Gesamtausbeute von ca. 2% über 20 lineare Synthesestufen ausgehend von dem 7-Bromtetralon 42 realisiert (Schema 12).



Schema 12 Synthese des racemischen Granaticin A **rac-23**

2.6.2 Die Totalsynthese des enantiomerenreinen Granaticin A

Die Synthese des enantiomerenreinen Granaticin A **23** wurde weitgehend analog zur racemischen Synthesestrategie durchgeführt.^[55] Ausgehend von dem 6-Bromtetralon wurde der Allylalkohol **51** hergestellt, der nach Racematspaltung auf dieser Stufe zum Cyanophthalid **52** umgesetzt wurde (Schema 13). Durch eine basisch induzierte Kondensationsreaktion mit dem Michael-Akzeptor **53**, der in vier Syntheseschritten aus L-Rhamnose mit einer Gesamtausbeute von 46% erhalten wurde, und anschließender O-Methylierung wurde das pentacyclische γ -Keto-Amid **54** erhalten. Durch eine stereoselektive Reduktion der Carbonylfunktion am A-Ring und Umsetzung mit Chlortrimethylsilan resultierte der Aufbau des 1,3-*trans*-ständigen γ -Lactonrings. Entsprechend der racemischen Synthesesequenz konnte durch finale oxidative Entschützung des Hexazyclus **55** das natürliche vorkommende Granaticin A **23** gewonnen werden. Ausgehend von dem enantiomerenreinen Allylalkohol **51** wurde der Naturstoff **23** in 16 Synthesestufen mit einer Gesamtausbeute von ca. 1% hergestellt.



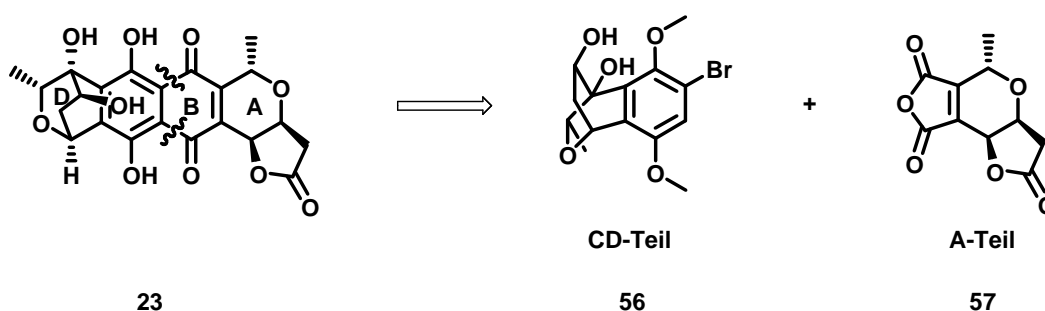
Schema 13 Synthese des natürlich vorkommenden Granaticin A **23**

3. Zielsetzung

3.1 Synthese des Naturstoffes Granaticin A

Im Rahmen dieser Arbeit sollte ein stereokontrollierter und modularer Syntheseweg zur Herstellung des Naturstoffes Granaticin A **23** entwickelt werden. Die Syntheseroute sollte stets eine Variation des Grundgerüsts sowie funktioneller Gruppen erlauben, um so neben der Naturstoffsynthese einen flexiblen Zugang zum Aufbau einer Bibliothek von Naturstoffderivaten zu ermöglichen.

Zur Realisierung wurde ein konvergenter Syntheseansatz gewählt, um so den Naturstoff aus zwei Schlüsselintermediaten vergleichbarer Komplexität aufzubauen, dem A-Teil **57** und dem CD-Teil **56** (Schema 14). In einem ersten Projektabschnitt sollten die beiden Intermediate über effiziente und stereoselektive Synthesemethoden hergestellt werden. Diese Arbeit wird sich weitgehend mit der Entwicklung der Chemie zum Aufbau des CD-Fragments des Zielmoleküls **23** beschäftigen.

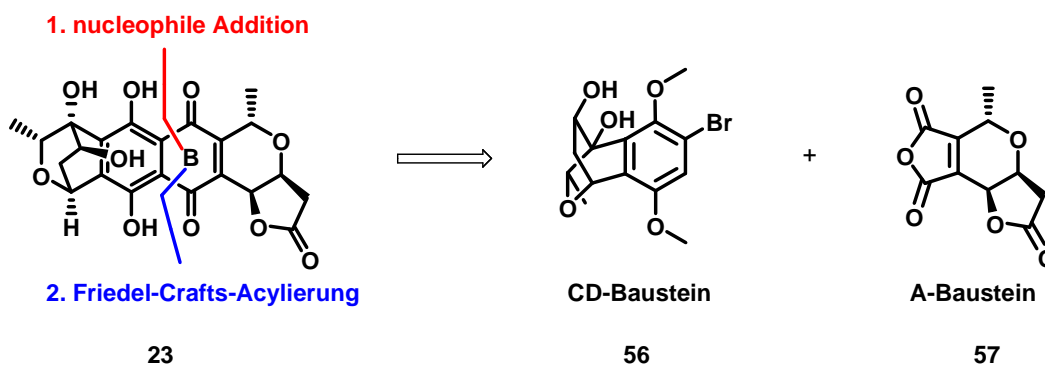


Schema 14 Granaticin A **23** und seine retrosynthetische Zerlegung in zwei Syntheseintermediate **56** und **57**

Im zweiten Projektabschnitt sollten die beiden Synthesebausteine selektiv miteinander verknüpft werden. Ziel war es, der intermolekularen Bindungsknüpfung einen intramolekularen Ringschluss folgen zu lassen. Diese entscheidenden Reaktionsschritte sollten an einem vereinfachten Testsystem unter Kupplung des CD-Fragmentes **56** und Cyclohexendicarbonsäure etabliert werden. Die optimierten Reaktionsbedingungen sollten anschließend auf den eigentlichen Naturstoff übertragen werden, um einen neuen Zugang zu Granaticin A und seinen Derivaten zu ermöglichen.

4. Retrosynthese von Granaticin A

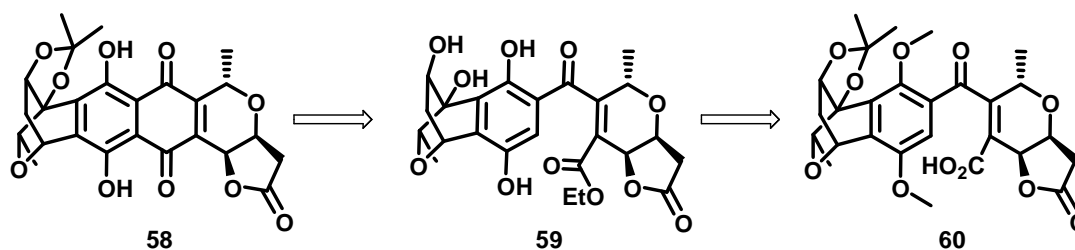
Das Zielmolekül Granaticin A **23** lässt sich nach einer retrosynthetischen Analyse in einen A- und einen CD-Baustein zerlegen.^[56] Die strategischen Schnitte werden dabei am B-Ringsystem des Naturstoffes durchgeführt (Schema 15).



Schema 15 Retrosynthetische Zerlegung der Zielverbindung

Im Sinne einer konvergenten Synthese entsprechen die beiden Fragmente **56** und **57** einander etwa in Größe und Komplexität. Die Verknüpfung der beiden Bausteine soll in zwei Schlüsselschritten, einer nucleophilen Addition an ein cyclisches Anhydrid und einer intramolekularen Friedel-Crafts-Acylierung, erfolgen. Hierzu muss zunächst die Diol-Funktion des 2-Oxabicyclo[2.2.2]oct-5-en-Ringsystems **56** geschützt und die Verbindung anschließend über einen Metall-Halogen-Austausch zum Beispiel in ein Lithium-Organyl überführt werden, welches dann an das cyclische Anhydrid **57** addiert werden kann.^[57] Anschließend soll der B-Ring über eine Friedel-Crafts-Acylierung aufgebaut werden. Als finaler Schritt sollen die phenolischen Hydroxy-Funktionen und die Diol-Funktion am D-Ring zum Erhalt von Granaticin A **23** freigesetzt werden.

Eine Alternative zur Friedel-Crafts-Acylierung könnte eine Variante der phenolischen Aldolkondensation an einen Ester darstellen (Schema 16).



Schema 16 Alternative Cyclisierung zum Aufbau des B-Rings

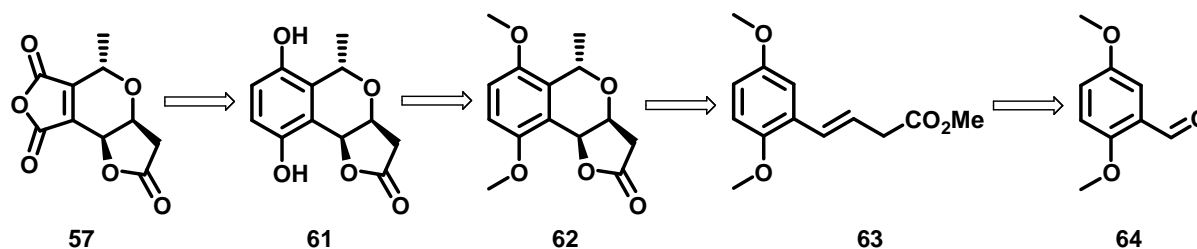
Nach Einführung der Diolschutzgruppe an **59** kann im basischen Milieu unter Zusatz von chelatisierenden Lewisäuren der Ringschluss zu dem geschützten Naturstoff **58** erfolgen. Der hierzu benötigte Ester **59** soll durch Umwandlung des Kupplungsproduktes **60** in den Ethylester und anschließende Entschützung mit Aluminiumtrichlorid realisiert werden.

Zur Evaluierung der optimalen Bedingungen für die geplante Reaktionssequenz soll die Chemie zum Aufbau des B-Rings an einem vereinfachten Modellsystem getestet werden. Hierbei soll das CD-Fragment **56** im ersten Schritt mit dem strukturell weniger komplexen Cyclohexendicarbonsäureanhydrid gekuppelt werden; anschließend sollen die beiden beschriebenen Varianten zum intramolekularen Ringschluss untersucht werden.

Um die Synthese des Naturstoffes **23** und die dabei auftretenden Probleme effizient angehen zu können, wurde die Synthese der einzelnen Bausteine zeitgleich in Zusammenarbeit mit R. Bartholomäus begonnen. Der Schwerpunkt dieser Arbeit wurde auf die Herstellung des CD-Fragments **56** und die Verknüpfung der einzelnen Bausteine zum Aufbau des B-Rings von Granaticin A **23** gelegt. Die Optimierung der von R. Bartholomäus eingeschlagenen Syntheseroute zum Aufbau des A-Bausteins **57** bildet ebenfalls einen Gegenstand dieser Arbeit.

4.1 Retrosynthetische Zerlegung des A-Bausteins

Der enantiomerenreinen A-Bausteins **57** lässt sich auf das Hydrochinon **61** zurückführen. Mittels einer Ozonolyse-Reaktion soll die Dicarbonsäure dargestellt werden, die anschließend mit einem Säurechlorid zum cyclischen Anhydrid **57** umgesetzt werden kann (Schema 17). Das Hydrochinonderivat **61** kann aus einem γ -Lacton **62** über eine zweistufige Oxidations/Reduktions-Sequenz hergestellt werden, die für strukturell ähnliche Systeme hinreichend beschrieben ist.^[58]

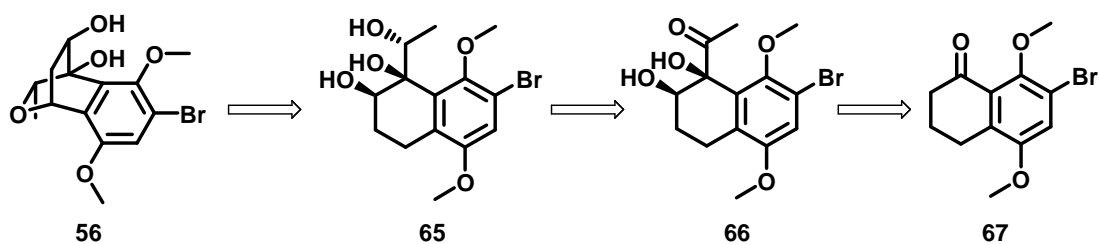


Schema 17 Retrosynthetischer Ansatz zum Aufbau des A-Ringsystems **57**

Der Methylester **63** soll zunächst stereoselektiv über eine Sharpless-Bishydroxylierung in ein *cis*-Diol überführt werden, welches sich anschließend unter spontanem Ringschluss zu einem Hydroxylacton umsetzen lässt.^[59] Über eine Oxa-Pictet-Spengler-Reaktion soll das 1,3-*trans* konfigurierte Dihydropyransystem **62** hergestellt werden. An strukturell und elektronisch ähnlichen Systemen konnten bisher nur 1,3-*cis* konfigurierte Dihydropyransysteme realisiert werden, die mittels einer Isomerisierung in die 1,3-*trans* Verbindung überführt werden konnten.^[59,60] Zum Aufbau des Methylesters **63** kann *p*-Dimethoxybenzaldehyd **64** mit Vinylmagnesiumbromid unter Bildung eines racemischen Allylkohls umgesetzt werden, der anschließend acetyliert und abschließend in einer palladiumvermittelten Carbonylierungsreaktion zum gewünschten Styrolerivat **63** umgewandelt werden kann.^[4]

4.2 Retrosynthetische Zerlegung des CD-Bausteins

Der enantiomerenreine CD-Baustein **56** soll in Anlehnung an eine von Yoshii *et al.* entwickelte Synthesestrategie hergestellt werden (Schema 18). Das Triol **65** soll in benzylicher Position bromiert und der Tricyclus über eine intramolekulare S_N1 Reaktion aufgebaut werden.^[61] Das Triol **65** kann über eine substratgesteuerte, enantioselektive Reduktion des Diols **66** zugänglich gemacht werden, wobei hierzu eine Schützung der beiden Hydroxy-Funktionen notwendig sein könnte.^[62]



Schema 18 Retrosynthetischer Ansatz zum Aufbau des CD-Ringsystems **56**

Ausgehend von dem literaturbekannten Bromtetralon **67** soll durch nucleophile Addition eines Metallorganyls des Ethylvinylether und anschließender Eliminierung der entstandenen tertiären Hydroxy-Funktion ein α,β -ungesättigtes Enon erhalten werden. Dieses soll stereoselektiv in einer Sharpless-Bishydroxylierung zum Diol **66** umgesetzt werden.^[63] Um die Syntheseroute effizient realisieren zu können, muss ein zuverlässiger Zugang des in der Literatur beschriebenen Bromtetralons **67** geschaffen werden.^[64]

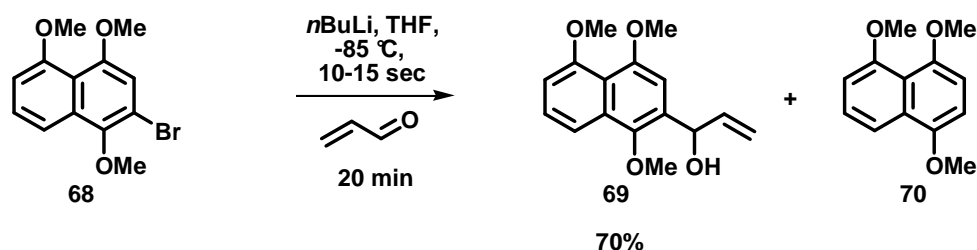
4.3 Literaturüberblick über die geplanten Methoden zum Aufbau des B-Rings von Granaticin A

4.3.1 Kupplung von Bromaromaten an Aldehyde oder cyclische Anhydride über einen Halogen-Metall-Austausch

Aryl-Lithium-Verbindungen sind im Allgemeinen durch einen Halogen-Metall-Austausch leichter zugänglich als Aryl-Magnesium-Verbindungen und eignen sich bevorzugt bei Arbeiten in kleinen Maßstäben.

Von Brückner *et al.* wurde das dem CD-Fragment ähnliche Bromtrimethoxynaphthalen **68** in einem Brom-Lithium-Austausch in die Lithium-Spezies überführt und bei tiefen Temperaturen mit Acrolein gekuppelt, wobei in guten Ausbeuten der Allylalkohol **69** erhalten wurde (Schema 19). Bei längeren Ummetallierungszeiten als 10-15 s und höheren Temperaturen trat vermehrt das protonierte 1,4,5-Trimethoxynaphthalen **70** auf.^[65]

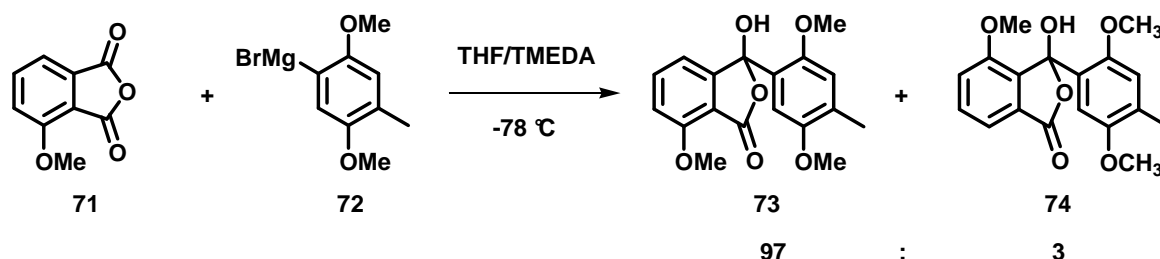
Lithium-Organyle weisen eine höhere Basizität als die entsprechenden Magnesium- oder Cer-Verbindungen auf. Dies kann zu Nebenreaktionen wie zur Deprotonierung, zur Enolatbildung oder zu Kondensationsreaktionen führen.



Schema 19 Nucleophile Addition einer Lithium-Spezies an einen Aldehyd

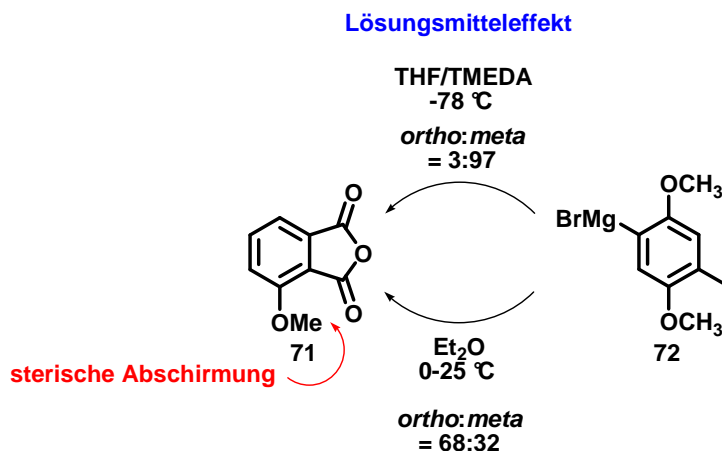
Magnesium-Spezies sind sowohl direkt aus einem Brom-Aromaten oder über eine Ummetallierung des Lithium-Organyls zugänglich.^[66] Die weniger reaktiven Cer-Spezies können ausschließlich über einen Metall-Metall-Austausch erhalten werden.^[67]

Untersuchungen nach Braun *et al.* zur nucleophilen Addition von Grignard-Verbindungen an cyclische Anhydride wiesen eine hohe Regioselektivität auf (Schema 20).^[68]



Schema 20 Selektive nucleophile Addition des Arylgrignards **72** an das Anhydrid **71**

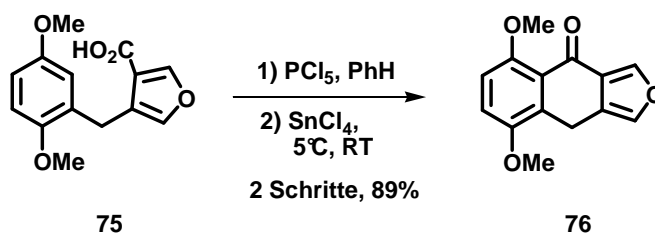
Hierbei wurde das cyclische Anhydrid **71** von der Aryl-Grignard-Verbindung **72** in THF hochselektiv an der zur Methoxygruppe *meta*-ständigen Carbonylgruppe angegriffen (*ortho:meta* = 3:97 (**74:73**)). Weitere Untersuchungen dieser Reaktion zeigten, dass die Selektivität sich aus einem Lösungsmittelleffekt, einem sterischen Effekt und der Reaktivität der Magnesium-Spezies zusammensetzt (Schema 21). Durch den Einsatz von Diethylether als Lösungsmittel und verlängerte Reaktionszeiten konnte die Selektivität umgekehrt werden (*ortho:meta* = 68:32 (**74:73**)).^[57c]



Schema 21 Selektivitätsuntersuchung der nucleophilen Addition von Grignardverbindungen

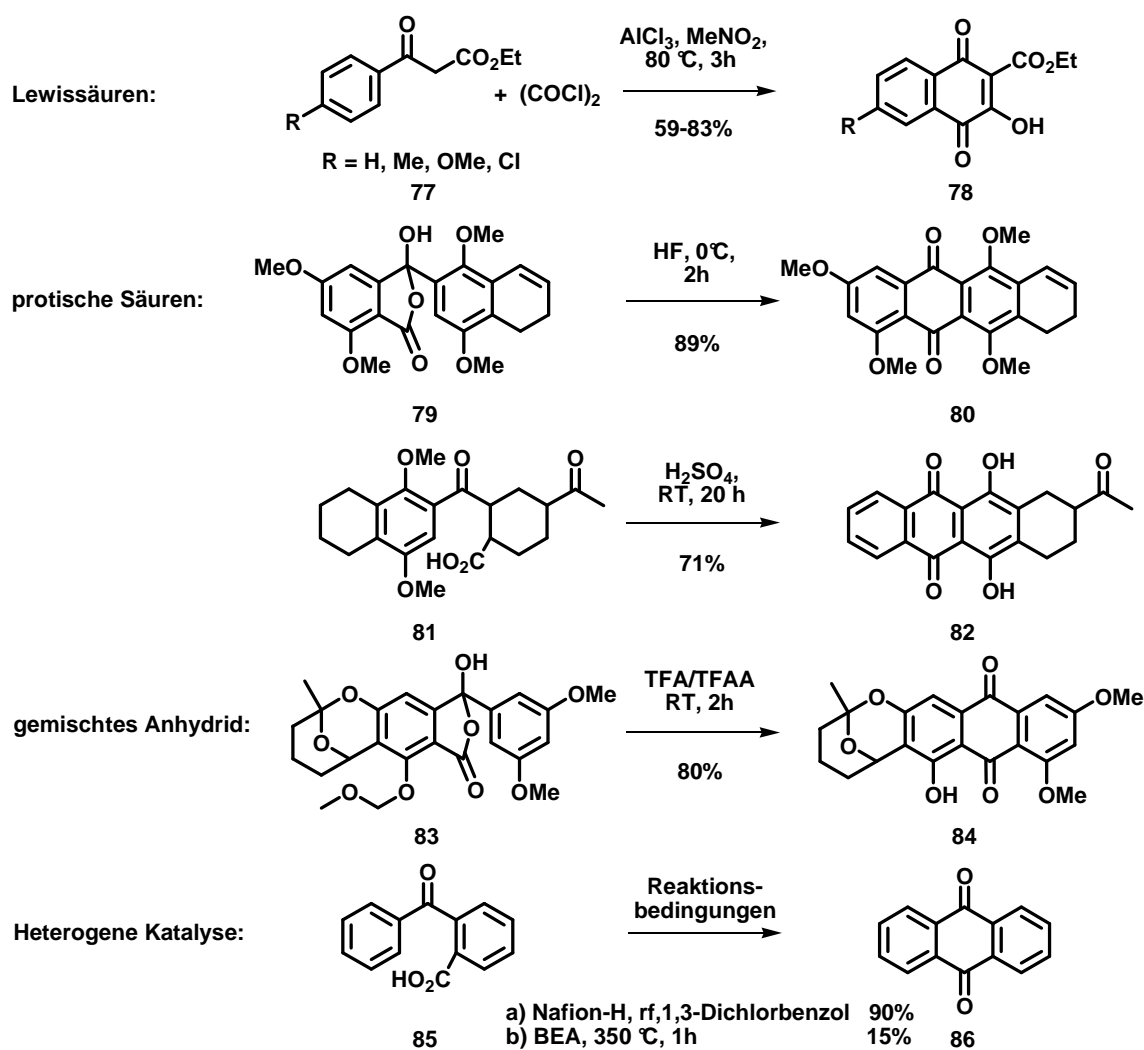
4.3.2 Friedel-Crafts-Acylierung zum Aufbau des B-Ringsystems

Seit der erstmaligen Veröffentlichung von C. Friedel und J. M. Crafts im Jahre 1877 wurde die Friedel-Crafts-Acylierung bis heute stetig weiter variiert und optimiert.^[69] Dieser Reaktionstyp wird allgemein mit stöchiometrischen Mengen an Lewissäuren oder protischen Säuren durchgeführt, wobei elektronenreiche Aromaten mit Säuren, Säurechloriden oder Anhydriden umgesetzt werden. Die Acylierungsreaktion ist eine etablierte und gut untersuchte Methode in der organischen Synthesechemie und wird zum Beispiel zum Aufbau von cyclischen Systemen wie **76** genutzt (Schema 22).^[70]



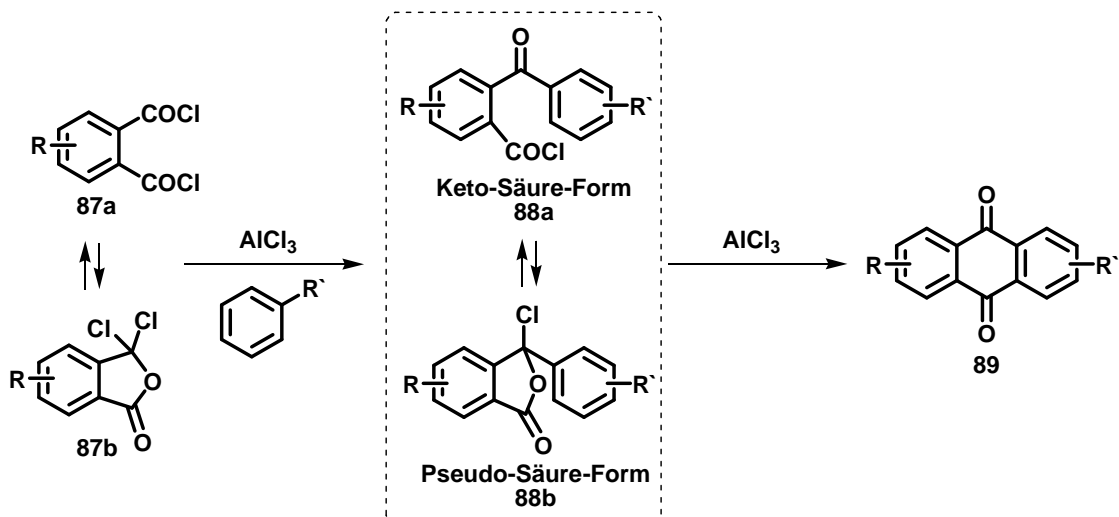
Schema 22 Friedel-Crafts-Acylierung an elektronenreichen Aromaten

Nachteile der Reaktion sind die geringe Stabilität von Lewissäuren in wässrigem Milieu, was das Arbeiten in kleinen Maßstäben erschwert. Darüber hinaus muss die Säure meist stöchiometrisch eingesetzt werden, da sich starke Metallkomplexe durch die Bindung der Lewissäure an die Carbonyl-Funktion ausbilden, die erst durch Hydrolyse aufgebrochen werden können. Ein häufig beschriebener Vorteil der Reaktion liegt in der Reaktionsträgheit des gebildeten Produktes gegenüber einer zweiten Substitution. Durch eine elektronenziehende Carbonyl-Funktion wird die Elektronendichte am Aromaten vermindert, was zu einer Herabsetzung der Reaktivität in Friedel-Crafts-Reaktionen führt. Trotzdem finden sich einige Beispiele dieses Reaktionstyps an elektronenarmen Aromaten. Solche Ringschlussreaktionen wurden vielfach an Verbindungen geringer Funktionalität beschrieben und jeweils unter stark Lewis- oder Brønstedt-sauren Bedingungen bei meist hohen Temperaturen durchgeführt (Schema 23).^[71]



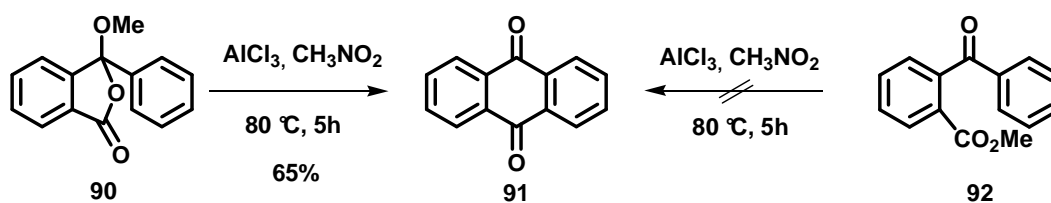
Schema 23 Literaturüberblick über Friedel-Crafts-Acylierungen an elektronenarmen Aromaten

Anthrachinone wie **89** können ebenfalls über eine doppelte Friedel-Crafts-Acylierung aufgebaut werden. Untersuchungen zum Mechanismus wurden von Satori *et al.* veröffentlicht (Schema 24).^[72]



Schema 24 Möglicher Mechanismus der doppelten Friedel-Crafts-Acylierung

Um Aussagen über die reaktive Zwischenstufe zum Ringschluss treffen zu können, wurde das stabile Methyl-Acetal **90** und der Keto-Ester **92** hergestellt und den herkömmlichen Reaktionsbedingungen unterworfen (Schema 25). Hierbei zeigte sich, dass ausschließlich ausgehend von **90** eine intramolekulare Friedel-Crafts-Acylierung eintrat.



Schema 25 Untersuchung möglicher Zwischenintermediate der doppelten Acylierungsreaktion

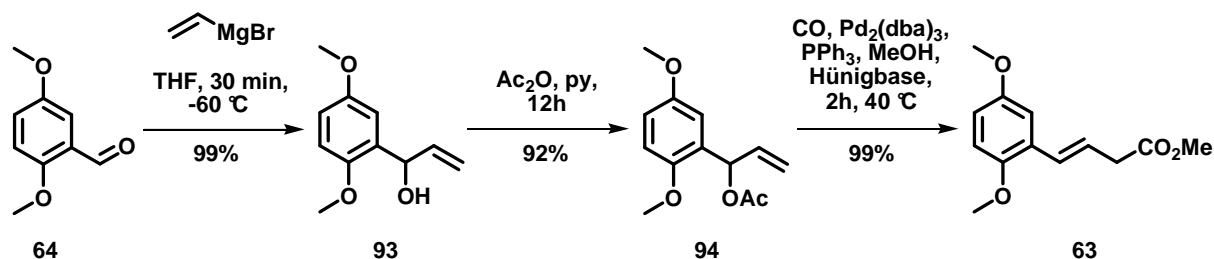
Die Ergebnisse der Untersuchung stellten die Schlüsselrolle des gemischten Acetals **90** heraus, die die reaktivere Form in der elektrophilen Cycloacylierung ist. Auch der Einsatz von entsprechenden Bromphthaliden in analog durchgeführten Friedel-Crafts-Acylierungsreaktionen führten in guten Ausbeuten zu dem Cyclisierungsprodukt.

5. Diskussion der Ergebnisse

5.1 Synthese des kupplungsfähigen A-Fragments

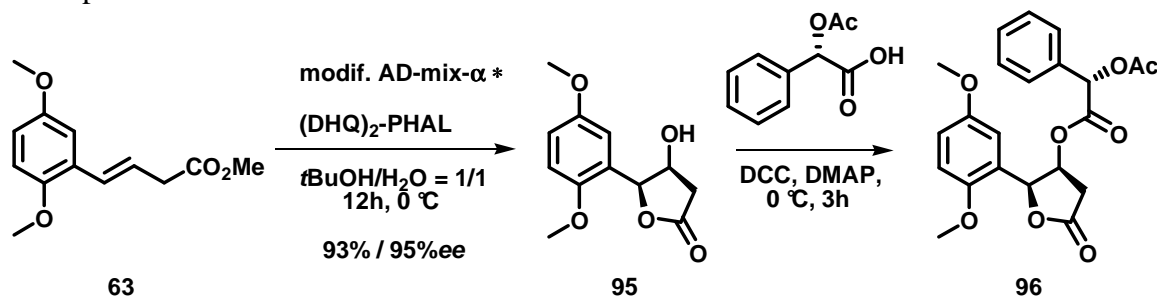
Auf der Grundlage von Vorarbeiten durch R. Bartholomäus konnte die Synthesesequenz in Hinblick auf die Skalierbarkeit, auf die Effizienz und Reproduzierbarkeit der einzelnen Reaktionsschritte sowie auf die Ausbeuten zur Herstellung des A-Bausteins **57** verbessert werden. Im Vordergrund stand hierbei die Optimierung der Oxa-Pictet-Spengler-Reaktion. In dieser Arbeit wurde ein reproduzierbarer Zugang zu dem 1,3-*cis* konfigurierten Dihydropyransystem **98** entwickelt und weitere Untersuchungen zum selektiven Aufbau des 1,3-*trans* konfigurierten Dihydropyransystems **62** unternommen. Ebenfalls konnte eine zuverlässige Aufreinigungsmethode der stark polaren Dicarbonsäure **100** und **101** evaluiert werden.

Ausgehend von dem kommerziell erhältlichen *p*-Dimethoxybenzaldehyd **64** wurde nach Umsetzung mit Vinylmagnesiumbromid der racemische Allylalkohol **93** erhalten (Schema 26).^[73] Nach der Überführung des sekundären Alkohols in das Allylacetat **94** folgte eine Tsuji-Carbonylierungsreaktion. Diese Synthesesequenz wurde von Brückner *et al.* bereits an einem ähnlichen System zur Synthese des Naturstoffes (+)-Kalafungin **19** beschrieben und ließ sich ohne weiteres auf das Allylacetat **94** übertragen, so dass ausschließlich der *E*-konfigurierte Ester **63** erhalten wurde.^[59] Da diese dreistufige Synthesesequenz nahezu quantitativ verlief, konnte hier vollständig auf säulenchromatographische Aufreinigung verzichtet werden.



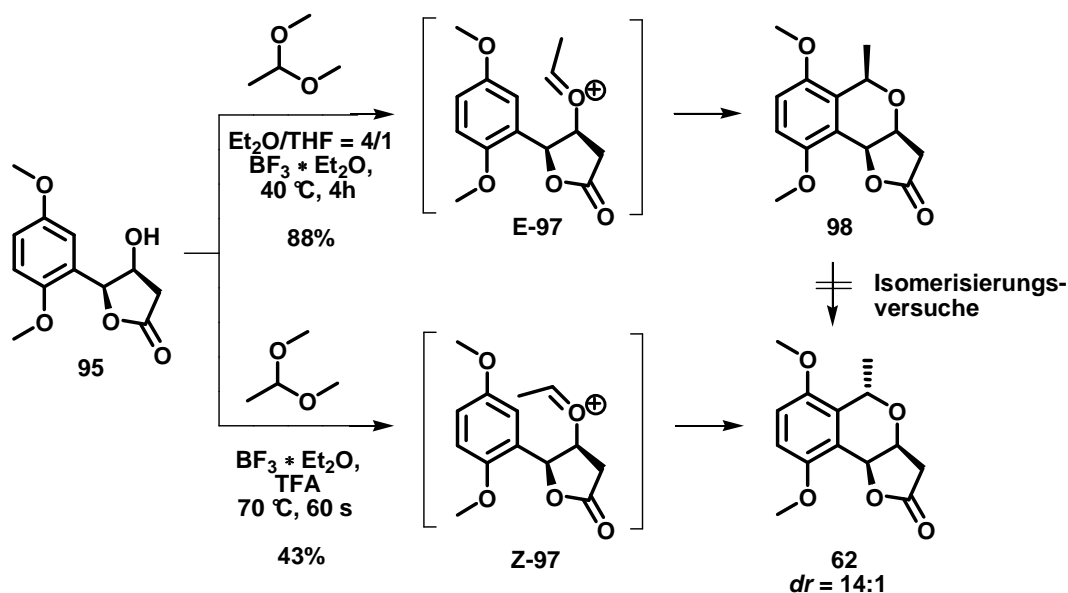
Schema 26 Synthese des Ethylesters **63**, ausgehend von 2,5-Dimethoxybenzaldehyd **62**

Im Folgenden wurde eine asymmetrische Sharpless-Bishydroxylierung mit modifiziertem AD-Mix- α durchgeführt, wobei das gebildete *cis*-Diol in einem spontanem Ringschluss zu dem Hydroxylacton **95** mit $\geq 95\%$ *ee* reagierte (Schema 27). Die Bestimmung der Enantiomerenreinheit gelang durch Umsetzung der ersten chiralen Zwischenstufe **95** mit enantiomerenreiner *S*-*O*-Acetylmandelsäure zum labilen Ester **96** und konnte aus dem ¹H-NMR-Spektrum bestimmt werden.



Schema 27 Synthese der ersten chiralen Verbindung **95** der Synthesesequenz und Überprüfung des Enantiomerenüberschusses (* Zusatz: NaHCO₃ (3eq), MeSO₂NH₂ (1eq))

Zum Aufbau des Dihydropyransystems **98** wurde in einer Oxa-Pictet-Spengler-Reaktion das γ -Lactons **95** umgesetzt, wobei nach Optimierung der Reaktionsbedingungen zuverlässig und in guten Ausbeuten ausschließlich das 1,3-*cis*-konfigurierte Produkt **98** erhalten werden konnte. Computergestützte Untersuchungen nach Eid *et al.* zeigten, dass die gefundene Selektivität durch einen energetisch favorisierten frühen E-Übergangszustand bei der Reaktion bedingt ist (Schema 28).^[74] Eine säurevermittelte Isomerisierung des 1,3-*cis*-konfigurierten Dihydropyrans **98**, die an Naphthalensystemen von Brückner *et al.* beschrieben wurde, konnten in diesem Fall nicht übertragen werden. Dies liegt vermutlich an den veränderten elektronischen Verhältnissen im aromatischen System.

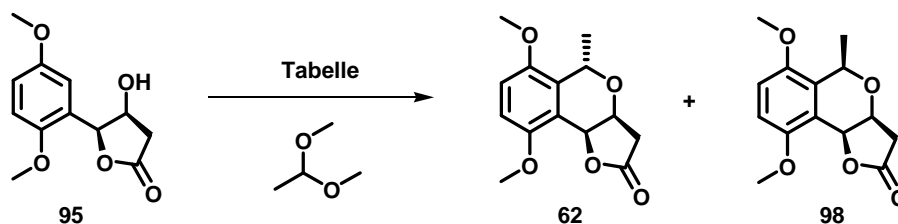


Schema 28: Synthese des 1,3-*cis*- und 1,3-*trans*-konfigurierten Oxa-Pictet-Spengler Produktes **62** und **97**

Der Aufbau des 1,3-*trans*-Benzopyrangerüsts **62**, des Fragmentes mit der natürlichen Konfiguration des Naturstoffes **23**, stellte eine größere Herausforderung dar. Bei den von R. Bartholomäus durchgeführten Experimenten ergab einzig die Kombination aus TFA mit $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ bei hohen Temperaturen die gewünschte Umsetzung zum 1,3-*trans*-Pyran **62** in guten Diastereoselektivitäten.

Zum besseren Verständnis der Oxa-Pictet-Spengler Reaktion sowie zur Verbesserung von Ausbeute und Selektivität der Umsetzung wurden nach anfänglich nicht reproduzierbaren Ergebnissen in dieser Arbeit weitere Experimente durchgeführt (Tabelle 1). Optimierte Bedingungen der thermodynamisch kontrollierten Reaktion führten in einem 14:1-Verhältnis zu der 1,3-*trans*-Verbindung **62**. Durch Steigerung der Reaktionstemperatur konnten verbesserte Diastereomerenverhältnisse erreicht werden, allerdings einhergehend mit Ausbeuteverlusten durch Zersetzung der Zielverbindung. Säulenchromatographisch konnten die beiden Diastereomere **62** und **98** auf dieser Stufe nicht getrennt werden.

Zur Klärung der mechanistischen Zusammenhänge, wurde das 1,3-*cis*-konfigurierte Dihydropyran **98** TFA bzw. $\text{TFA}/\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ und Temperaturen zwischen 20 und 100°C ausgesetzt, was ausschließlich zur Zersetzung und nicht zum 1,3-*trans*-Produkt **62** führte. Eine durch die stark sauren Bedingungen hervorgerufene Isomerisierung konnte somit ausgeschlossen werden.

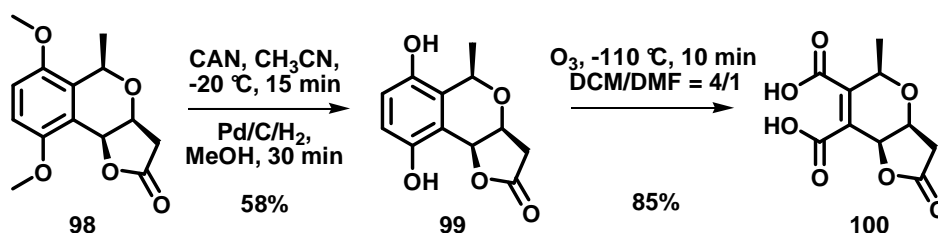


	Lewisäure	Lösungsmittel	Temperatur	Ausbeute	Verhältnis 62:98
1	BF ₃ · Et ₂ O	THF	70 °C	Keine Umsetzung	-
2	BF ₃ · Et ₂ O	TFA	70 °C	40%	9 : 1
3	BF ₃ · Et ₂ O	TFA	80 °C	43%	14 : 1
4	BF ₃ · Et ₂ O	TFA	90 °C	30%	15 : 1
5	BF ₃ · Et ₂ O	TFA	100 °C	20%	1 : 0

* Die Reaktionen wurden jeweils in identischen Ansatzgrößen (Edukt **95**, 0.42 mmol; BF₃ · Et₂O, 5.04 mmol) durchgeführt.

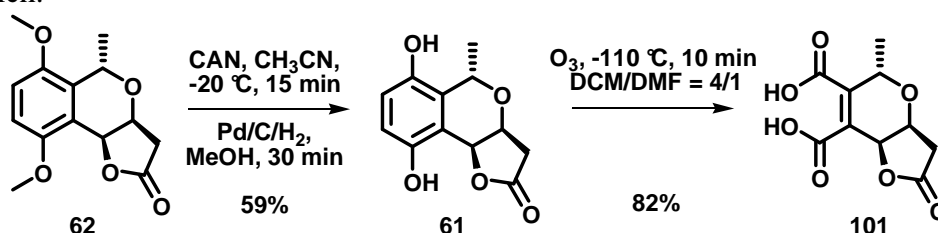
Tabelle 1 Untersuchung zur thermodynamisch kontrollierten Oxa-Pictet-Spengler Reaktion

Bedingt durch die effiziente Zugänglichkeit der 1,3-*cis*-Verbindung **98** wurden die Folgeschritte zur Epi-Dicarbonsäure **100** an diesem System optimiert (Schema 29). Die Abspaltung der Methoxygruppen verlief in guten Ausbeuten durch Oxidation des Arylsystems zum entsprechenden Chinon, das hydrogenolytisch – ohne Spaltung des Lactonrings – zum entsprechenden Hydrochinon **99** reduziert wurde. Eine synthetische Herausforderung stellte die gewünschte Überführung des Hydrochinons **99** zur Disäure **100** dar. Als erfolgreich erwies sich eine Ozonolyse des elektronenreichen aromatischen Systems **99**. Die hierbei erhaltene Disäure **100** konnte nur durch Festphasenextraktion an C18-Material aufgereinigt werden. Konventionelle Aufreinigungsmethoden der stark hygroskopischen Säure **100** über Flüssig-Extraktionsverfahren oder *normal phase*-Chromatographie scheiterten.



Schema 29 Synthese der Epi-Dicarbonsäure **100**

Die erhaltenen Ergebnisse konnten analog auf das 1,3-*trans* konfigurierte Dihydropyransystem **62** übertragen werden (Schema 30). Eine säulenchromatographische Abtrennung des zweiten Diastereomers **100** wurde auf der Stufe der finalen Dicarbonsäure **101** möglich.

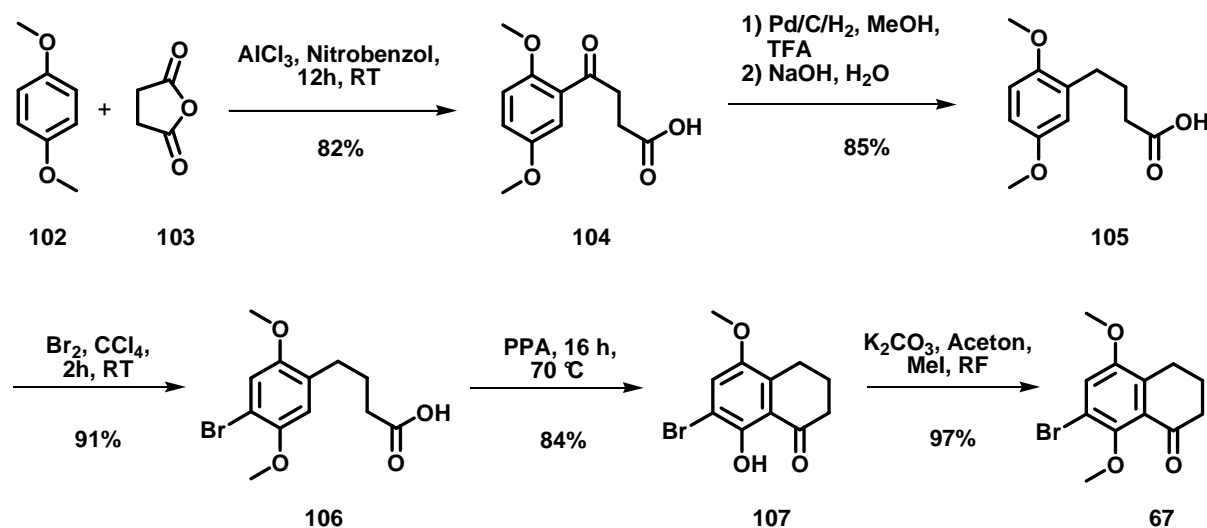


Schema 30 Synthese des A-Bausteins **101**

5.2 Synthese des kupplungsfähigen CD-Fragments

5.2.1 Synthese des Bromtetralons 67

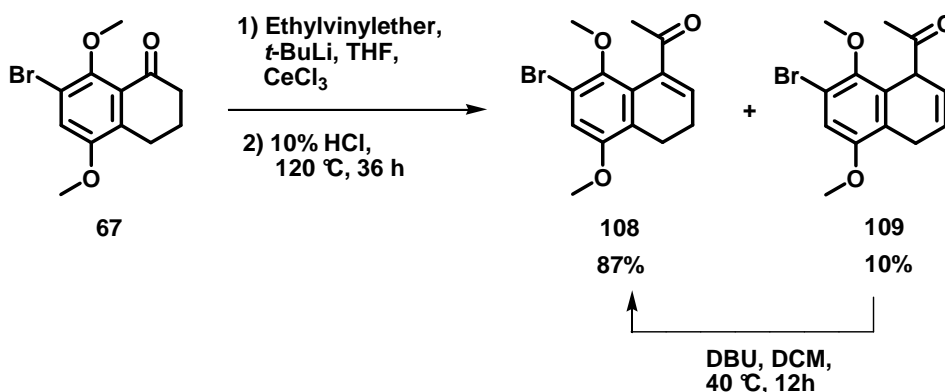
Das erste wichtige Syntheseintermediat zum Aufbau des CD-Bausteins **56** stellte das literaturbekannte Bromtetralon **67** dar.^[57b,64] Bei der Reproduktion der Synthesesequenz zum Tetralon traten jedoch Probleme bei Ansätzen im Multigramm-Maßstab auf, so dass ein reproduzierbarer Zugang hierzu entwickelt werden musste. Die Keto-Säure **104** konnte über eine literaturbekannte Friedel-Crafts-Acylierung von *p*-Dimethoxybenzol **102** und Bernsteinsäureanhydrid **103** hergestellt werden (Schema 31). Klassische Reduktionsmethoden zur Synthese von **105**, wie die Wolff-Kishner-Reduktion oder die Reduktion mit Triethylsilan/TFA, führten bei verschiedenen Ansätzen unter gleichen Reaktionsbedingungen zu Ausbeutenschwankungen zwischen 0 und 90%, so dass hier eine stabile Methode evaluiert werden musste. Durch Pd/C-Hydrierung in MeOH unter Zugabe von TFA wurde nach Bildung des Methylesters die Keto-Funktion in benzyllischer Position reduziert und abschließend unter basischen Bedingungen der gebildete Ester in die Säure **105** überführt. Quantitative Bromierung der Säure **106** und eine anschließende intramolekulare Friedel-Crafts-Acylierung mit jeweils frisch hergestellter PPA führten zu dem Hydroxybromtetralon **107**. Dieser Reaktionsschritt wurde unter verschiedenen Lewis- und Brønstedt-sauren Bedingungen getestet, wobei nur mit PPA reproduzierbare Ausbeuten erhalten werden konnten. Mit **107** in Händen wurde nach erneuter Schützung der Hydroxyfunktion das Bromtetralon **67** erhalten. Die Verbindung **67** konnte sowohl zur Synthese des CD-Teils des Naturstoffes, als auch als Testbaustein für die geplante Kupplung von Metall-Spezies an diverse Anhydride genutzt werden.



Schema 31 Synthese des Bromtetralons **67**

5.2.2 Aufbau des D-Rings

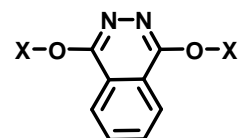
Die Synthese des enantiomerenreinen 2-Oxabicyclo[2.2.2]-ringsystems **56** wurde ausgehend von dem Bromtetralon **67** initiiert. In einem bereits von Yoshii *et al.* publizierten Syntheseschritt sollte das Lithium-Organyl des Ethylvinylethers an das Keton nucleophil addiert werden.^[53] Bedingt durch die hohe Basizität der Lithium-Spezies trat eine Deprotonierung in β -Position zum Keton auf, wobei nach wässriger Aufarbeitung ausschließlich das Edukt **67** zurückgewonnen werden konnte. Durch Ummetallierung in die entsprechende, weniger basische Cer-Spezies konnte die nucleophile Addition realisiert werden. Durch anschließende saure Eliminierung des tertiären Alkohols wurde das α,β -ungesättigte Keton **108** bzw. durch die harschen Reaktionsbedingungen ebenfalls das β,γ -ungesättigte Keton **109** in einem 9:1-Verhältnis erhalten (Schema 32). Die beiden Stellungsisomere **108** und **109** ließen sich nur durch Kristallisation der Überschuskomponente **108** trennen, wobei der mit **109** angereicherte Rückstand im Basischen zum α,β -ungesättigten Keton **108** isomerisiert werden konnte.



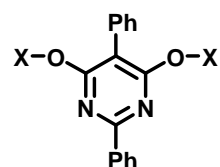
Schema 32 Synthese des α,β -ungesättigten Keton **108**

Ausgehend von dem Enon **108** wurde mittels einer Sharpless-Bishydroxylierung das chirale *cis*-Diol **66** synthetisiert. Durch Einsatz von käuflich erhältlichem AD-Mix- β konnte allerdings nur eine unzureichende Umsetzung des Eduktes erreicht werden (Tabelle 2).^[63] Die Pufferung des Systems mit NaHCO_3 (3 eq, pH ~ 10.3) und die Zugabe von Methansulfonamid (1 eq, Ligandenbeschleunigung) verbesserten die Ausbeute der Reaktion deutlich. Das erhaltene Produkt **66** wies allerdings einen niedrigen Enantiomerenüberschuss von 10-21% *ee* auf. Durch Variation der chiralen Liganden sowie der Reaktionsbedingungen konnte mit $(\text{DHQD})_2\text{Pyr}$ das Diol **66** in einer sehr guten Ausbeute, einer akzeptablen Selektivität von 98% und einem *ee* von 78% erhalten werden. Nach Kristallisation des Racemats wurde das enantiomerenreine Produkt **66** mit 75% (95% *ee*) isoliert. Die Enantiomerenreinheit wurde über eine Veresterung des sekundären Alkohols mit *S*-*O*-Acetylmandelsäure bestimmt. Die absolute Konfiguration wurde röntgenkristallografisch nach Kristallisation des Acetylmandelsäurederivats **110** nachgewiesen (Abb. 10).

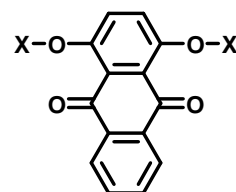
	108	66	110
	Zusammensetzung	<i>ee</i> -Wert	Rkt-Zeit (vollständiger Umsatz)
1	AD-Mix-β	-	-
2	AD-Mix-β	-	-
3	NaHCO ₃ (3eq), MeSO ₂ NH ₂ (1eq) (DHQD) ₂ Phal (0.1eq), K ₂ OsO ₄ · 2 H ₂ O (0.1eq), K ₃ Fe(CN) ₆ (3eq), K ₂ CO ₃ (3 eq), NaHCO ₃ (3eq), MeSO ₂ NH ₂ (1eq)	10- 13% <i>ee</i>	12h
4	(DHQD) ₂ Phal (0.5eq), K ₂ OsO ₄ · 2 H ₂ O (0.1eq), K ₃ Fe(CN) ₆ (3eq), K ₂ CO ₃ (3 eq), NaHCO ₃ (3eq), MeSO ₂ NH ₂ (1eq)	21% <i>ee</i>	12h
5	(DHQD) ₂ Pyr (0.1eq), K ₂ OsO ₄ · 2 H ₂ O (0.1eq), K ₃ Fe(CN) ₆ (3eq), K ₂ CO ₃ (3 eq), NaHCO ₃ (3eq), MeSO ₂ NH ₂ (1eq)	75- 78% <i>ee</i>	12h
6	(DHQD) ₂ AQN (0.1 eq), K ₂ OsO ₄ · 2 H ₂ O (0.1), K ₃ Fe(CN) ₆ (3eq), K ₂ CO ₃ (3 eq), NaHCO ₃ (3eq), MeSO ₂ NH ₂ (1eq)	51% <i>ee</i>	12h



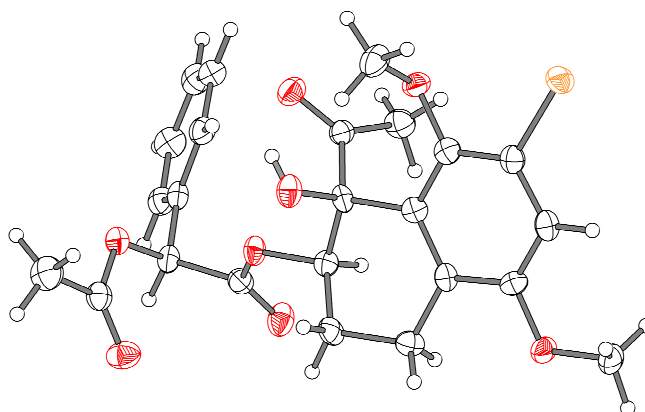
Phthalizin (PHAL)



Diphenylpyrimidin (PYR)

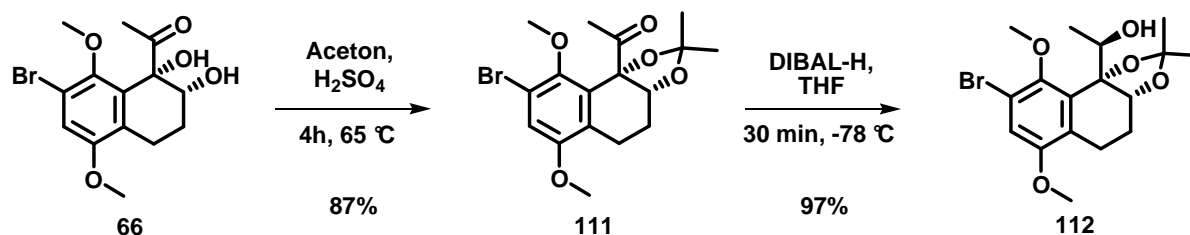


Anthrachinon (AQN)

Tabelle 2 Optimierung der Bedingungen zur Sharpless-Bishydroxylierung (bei 0 °C)**Abb. 10**

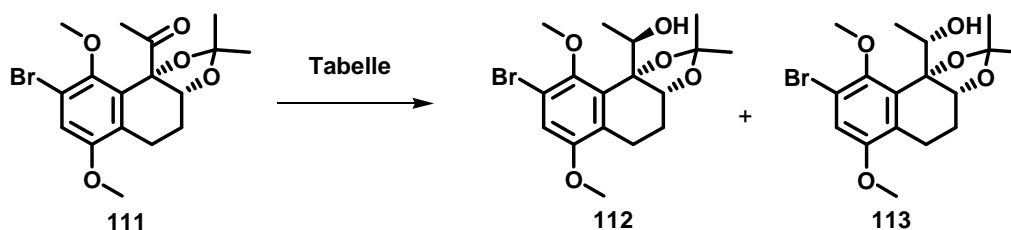
Röntgenkristallstruktur des Mandelsäureesters **110** zur Bestimmung der absoluten Konfiguration des Diols **66**

Durch Schützen der Diol-Funktion zu dem sperrigen Acetal **111** konnte eine substratgesteuerte Reduktion zum Alkohol **112** mit hervorragender Diastereoselektivität erreicht werden (Schema 33).



Schema 33 Stereoselektive Synthese des Alkohols **112**

Durch Variationen verschiedener Reduktionsmittel und Reaktionsbedingungen wurden mehrere gute Resultate in Hinblick auf Selektivität und Ausbeute erzielt (Tabelle 3).^[75] Aufgrund der besonders einfachen Aufarbeitung und der guten Zugänglichkeit von DIBAL-H wurde dieses Reduktionsmittel für den Syntheseschritt gewählt.

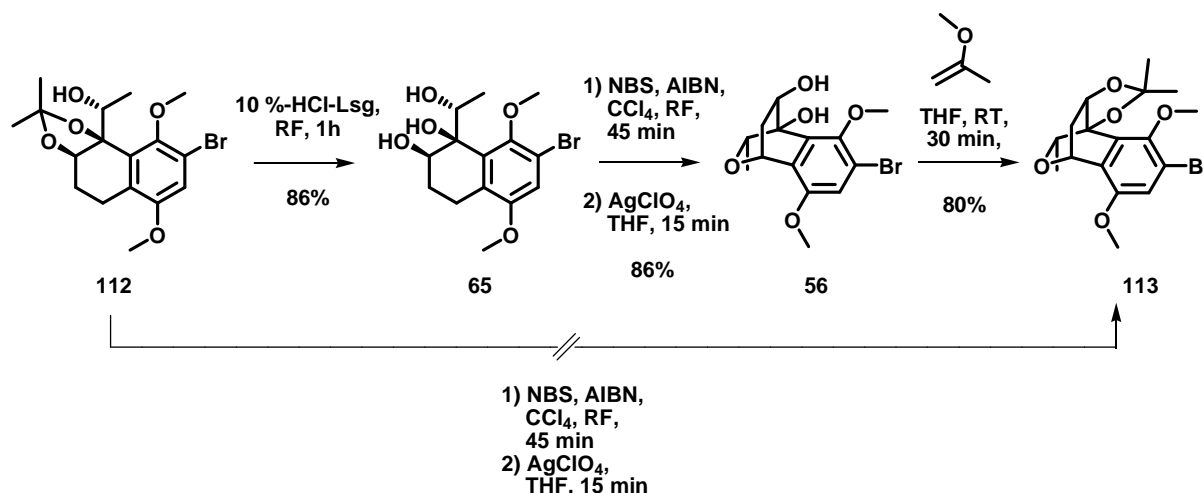


	Lösungsmittel	Reduktionsmittel	Temp.	Zusatz	Verhältnis 112/113
1	DCM	NaBH ₄ (40eq)	RT	-	50/50
2	MeOH	NaBH ₄ (40eq)	RT	-	86/14
3	MeOH	NaBH ₄ (25eq)	RT	CeCl ₃	96/4
4	EtOH	LiBH ₄ (18eq)	RT	-	89/11
5	EtOH	LiBH ₄ (18eq)	RT	CeCl ₃	93/7
6	DCM	BH ₃ · THF (40eq)	- 78 °C	-	100/0
7	THF	DIBAL-H (10eq)	-78 °C	-	97/3
8	THF	L-Selektrid (20eq)	RT	-	96/4
9	THF	LiAlH ₄ (20eq)	RT	-	

Tabelle 3 Optimierung der selektiven Reduktion des Acetals **111**

Das Triol **65**, das schon in der Yoshii-Synthese-Strategie zum Aufbau des 2-Oxabicyclo[2.2.2]-Ringsystems **56** genutzt wurde, konnte durch saure Acetalspaltung aus **112** erhalten werden (Schema 34).

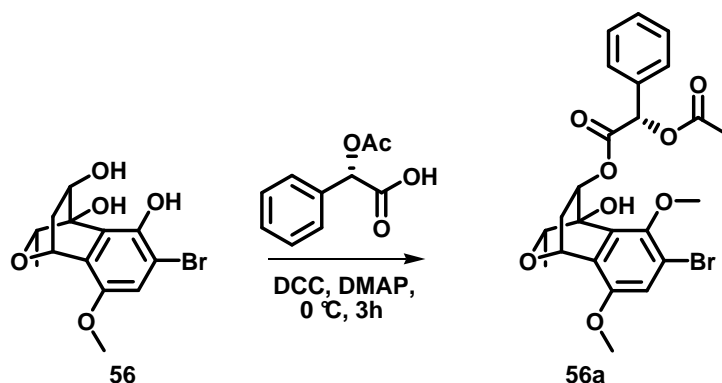
Ausgehend von dem Triol **65** wurde in benzylicher Position radikalisch bromiert und anschließend der Tricyclus **56** über eine nucleophile Substitution aufgebaut. Im Gegensatz zu der bereits publizierten photochemischen Methode erwies sich hier eine thermische Umsetzung als effizienter.^[53] In einem finalen Schützungsschritt der Diol-Funktion des Tricyclus **56** sollte der kupplungsfähige CD-Baustein **113** synthetisiert werden. Dies gelang, bedingt durch die hohe Ringspannung des Systems nicht unter konventionellen Bedingungen (Aceton / kat. H_2SO_4). **113** konnte erst unter extrem trockenen Bedingungen durch Umsetzung von **56** mit 2-Methoxypropen und katalytischen Mengen an *para*-Toluolsulfonsäure in guten Ausbeuten erhalten werden.



Schema 34 Synthese des kupplungsfähigen CD-Bausteins **113**

Eine direkte Cyclisierung des Alkohols **112** zu **113** scheiterte. Die radikalische Bromierung in benzylicher Position erfolgte quantitativ. Aufgrund der hohen Ringspannung des Intermediates erfolgte allerdings nicht die nucleophile Substitution, sondern es trat eine Eliminierung als Konkurrenzreaktion auf.

Auch auf der Stufe des Tricyclus **56** wurde über eine Veresterung des sekundären Alkohols mit *S*-*O*-Acetylmandelsäure die Enantiomerenreinheit zu $\geq 95\%ee$ ($^1\text{H-NMR}$) bestimmt (Schema 35).



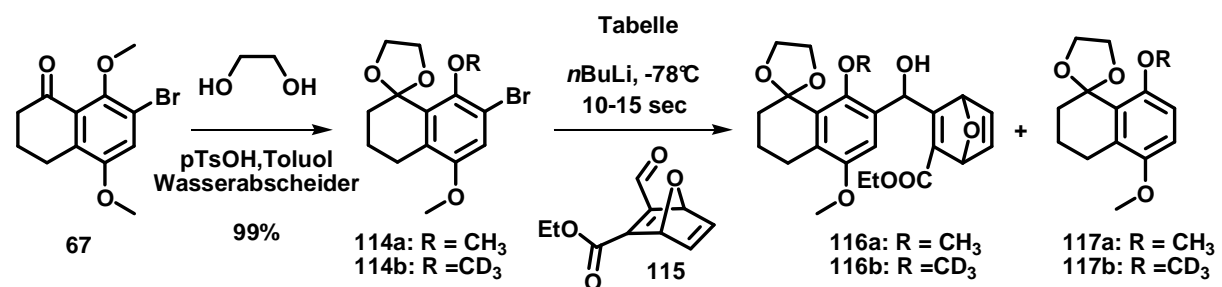
Schema 35 Synthese des Acetylmandelsäurederivats **56a** zur Prüfung des Enantiomerenüberschusses

5.3 Testsysteme zur Kupplung von Metall-Organyle an verschiedene Aldehyde und cyclische Anhydride

5.3.1 Testsystem zur Kupplung eines Bromtetralons an einen Aldehydester

Um erste Erkenntnisse über den Brom-Metall-Austausch und die anschließende nucleophile Addition an eine Carbonyl-Funktion zu erhalten, wurde ein stark vereinfachtes Modellsystem für die beiden zu kuppelnden Fragmente entworfen. Hierbei wurde beachtet, dass sowohl der Bromaromat **114** als auch der Aldehyd **115** eine strukturelle Analogie zu den später geplanten Kupplungspartnern der Granaticin A Synthese aufwiesen.

Hierzu wurde das auf der Synthesestrecke zum CD-Teil erhaltene Bromtetralon **67** nach Schützung der Keton-Funktion mit *n*Buthyllithium in eine Lithium-Spezies überführt. Als Kupplungspartner wurde der literaturbekannte Aldehydester **115** ausgewählt, der vereinfachte, aber ähnliche Strukturelemente wie der A-Ring des Naturstoffes aufweist. Um die optimalen Kupplungsbedingungen zu evaluieren, wurden die Zusammensetzung der beiden Reaktionspartner, diverse Lösungsmittel und verschiedene Zusätze variiert (Tabelle 4). Hierbei konnte die Hydroxysäure **116a** in einem 1:1-Diastereomerenverhältnis erhalten werden, die chromatographisch angereichert werden konnten.



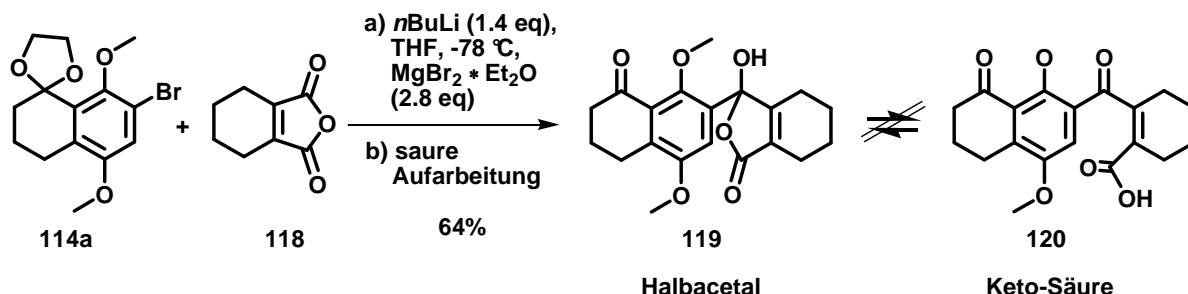
	114a	115	Lösungsmittel/ Zusatz	Ausbeute 116a	Ausbeute 117a
1)	0.17 mmol (1 eq)	0.28 mmol (1.6 eq)	THF / <i>n</i> BuLi	37%	41%
2)	0.25 mmol (1 eq)	0.30 (1.2 eq)	THF / <i>n</i> BuLi	52%	36%
3)	0.25 mmol (1 eq)	0.30 (1.2 eq)	THF / <i>n</i> BuLi / CeCl ₃	48%	44%
4)	0.23 mmol (1 eq)	0.28 mmol (1.2 eq)	Et ₂ O / <i>n</i> BuLi	27%	30%

Tabelle 4 Optimierung der Kupplungsbedingungen am Testsystem

Auffallend war der jeweils hohe Anteil an dem protonierten Nebenprodukt **117a**. Bei Reaktionszeiten über 60 Sekunden wurde sogar ausschließlich das geschützte Tetralon **117a** isoliert. Dies entsprach Beobachtungen von Brückner *et al.* an einem ähnlichen System.^[59] Zur Überprüfung, ob es sich bei dem Protonentransfer um einen inter- oder intramolekularen Austausch handelte, wurde analog zu **114a** in *ortho*-Position zum Bromid eine CD₃-Schutzgruppe eingeführt und anschließend den Kupplungsbedingungen unterworfen. Hierbei konnte kein Brom-Deuterium-Austausch beobachtet und ausschließlich **116b/117b** isoliert werden. Dies weist auf einen intermolekularen Protonentransfer, zum Beispiel durch minimale Spuren an Wasser oder durch Reaktionsprodukte der Lithium-Spezies, hin.

5.3.2 Kupplung von Metall-Organen an Cyclohexendicarbonsäureanhydrid

Um in den späteren Schritten der Synthese eine hohe Flexibilität zu gewährleisten, wurde zusätzlich zu dem Aldehydester **115** auch das käuflich erhältliche cyclische Anhydrid **118** in der Kupplungsreaktion eingesetzt (Schema 36).

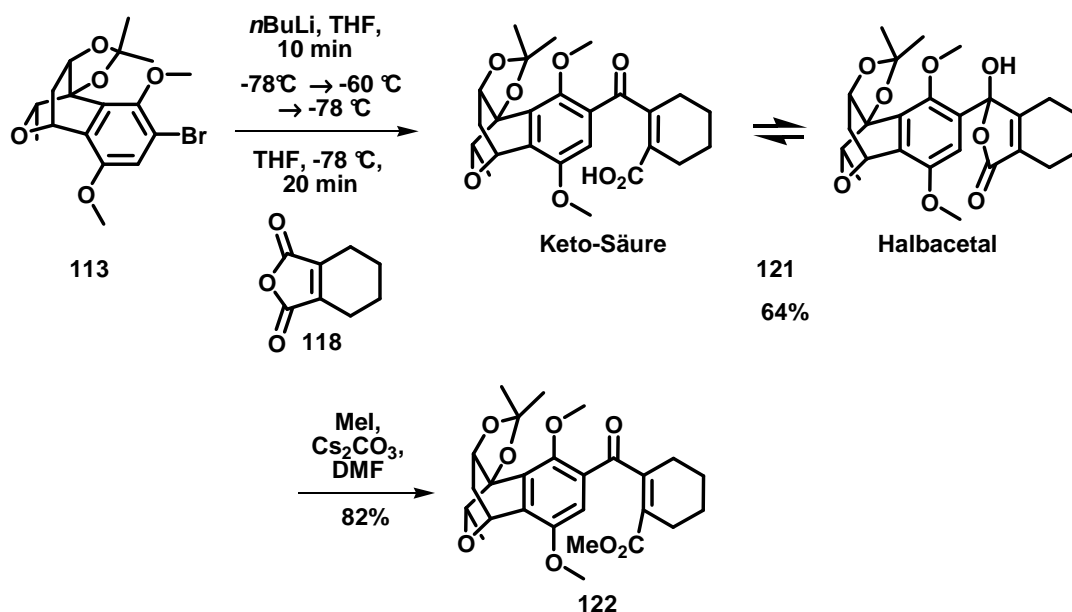


Schema 36 Kupplung des Bromtetralons **114a** mit dem cyclischen Anhydrid **118**

Neben dem Brom-Lithium-Austausch wurde hier ebenfalls die Transmetallierung auf eine Magnesium-Spezies untersucht (vgl. Vorteile in Kapitel 4.3.1). Dies gelang über einen Brom-Lithium-Austausch von **114a** unter den obigen optimierten Bedingungen und einen anschließenden Lithium-Magnesium-Austausch. Bei der nucleophilen Addition des Magnesium-Organyls an das cyclische Anhydrid mit anschließender saurer Aufarbeitung wurde ausschließlich das Halbacetal **119** in einer Ausbeute von 64% isoliert. In Veröffentlichungen zu ähnlichen Systemen wurden Gleichgewichte einer Keto-Säure-beziehungsweise Halbacetal-Form beschrieben. Da es sich bei **119** um das Halbacetal handelt, konnte eindeutig aus dem ^{13}C -NMR Spektrum bestimmt werden, da sich die chemische Verschiebung eines Acetal- und eines Keton-Kohlenstoff-Atoms stark voneinander unterscheiden. Eine direkte Umsetzung des Brom-Aromaten **114a** zu der Grignard-Verbindung durch elementares Magnesium oder Knochel-Reagenz ($i\text{-PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$) wurde nicht beobachtet.

Nach Optimierung des Halogen-Metall-Austauschs wurde die Umsetzung des CD-Fragments **113** in eine Metall-Spezies und die anschließende nucleophile Addition an das cyclische Anhydrid **118** untersucht. Im Vergleich zu dem Testsystem **114a** findet der vollständige Brom-Lithium-Austausch hier langsamer und bei höheren Temperaturen statt (ca. 10 min, -60°C). Nach Optimierung der Reaktionsbedingungen konnte das Kupplungsprodukt **121** durch Umsetzung mit der Lithium-Spezies in einer Ausbeute von 64% und mit der Magnesium-Spezies in einer Ausbeute von 55% erhalten werden (Schema 37). Eine Ummetallierung auf die Cer-Spezies brachte keine weiteren Vorteile. Bei allen durchgeführten Reaktionen wurde wie auch bei dem initialen Modellsystem der protonierte CD-Baustein isoliert, dessen Bildung auch hier nicht vollständig unterdrückt werden konnte.

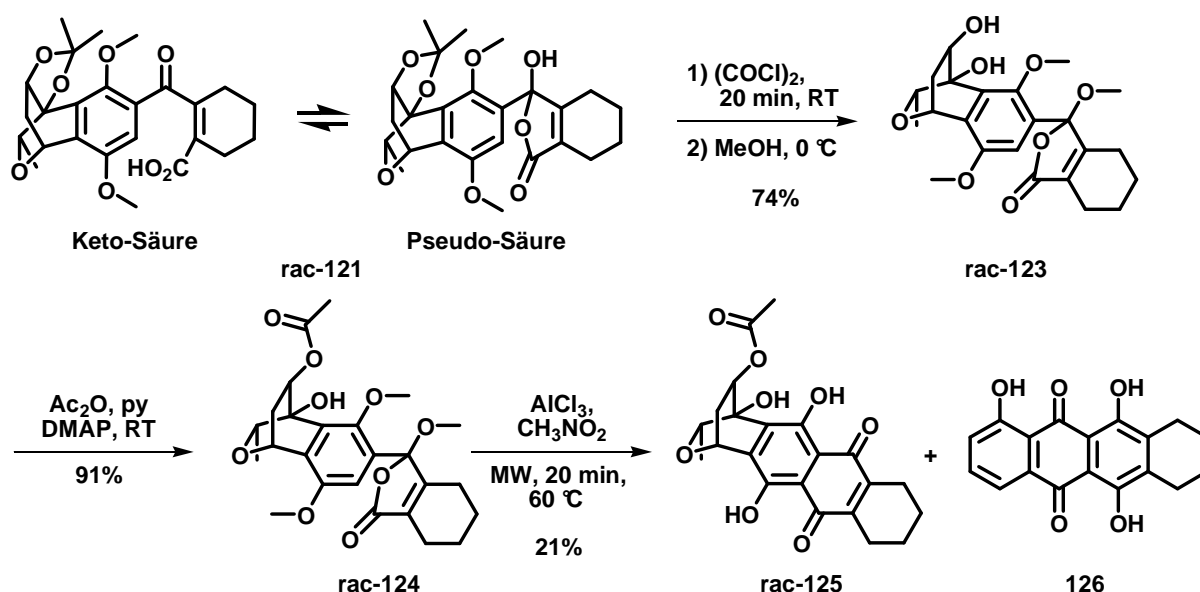
Bei dem erhaltenen Kupplungsprodukt **121** handelt es sich um ein Gleichgewicht aus der Keto-Säure- und der Halbacetal-Form. Daraus resultierend konnten keine scharfen Signale im 2D- und ^{13}C -NMR erhalten werden, was eine Aufklärung der Struktur auf dieser Stufe unmöglich machte. Erst durch Überführung der Säure **121** in den stabilen Keto-Methylester **122** konnte die Struktur des Kupplungsproduktes mittels NMR-spektroskopischer Methoden (HMBC, HMQC, COSY) aufgeklärt werden.



Schema 37 Nucleophile Addition des CD-Bausteins **113** an das cyclische Anhydrid **118**

5.4 Finaler Ringschluss am Modellsystem über eine Friedel-Crafts-Acylierung

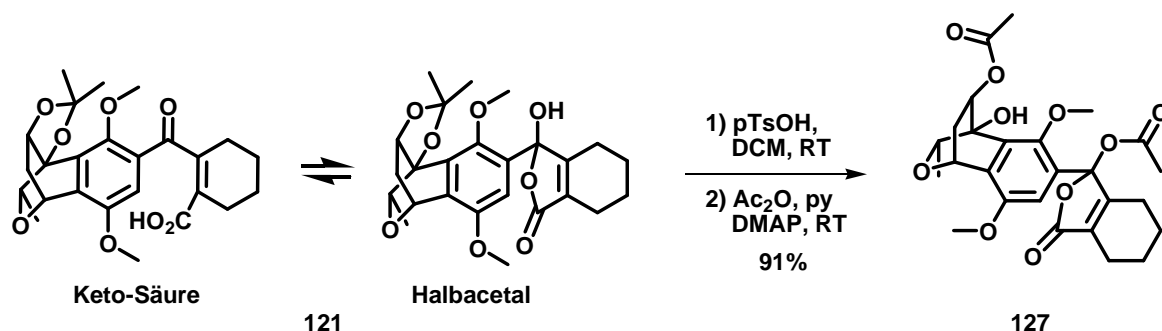
Das Kupplungsprodukt **121** liegt in einem Gleichgewicht zwischen der Keto-Säure- und der Halbacetal-Form vor, wobei selektiv stabile Ester der einzelnen Gleichgewichtsformen hergestellt werden können (Schema 38). Bei Untersuchungen zum Mechanismus der doppelten Friedel-Crafts-Acylierung von Sartori *et al.* wurde evaluiert, dass die Halbacetal-Form die reaktivere Form für die elektrophile Cycloacylierung darstellen.^[72] Ausgehend von diesen Ergebnissen wurde die Säure **rac-121** über das Säurechlorid in das Methylacetal **rac-123** ($dr = 1:1$) überführt und anschließend die sekundäre Hydroxy-Funktion zum Acetat **rac-124** geschützt.



Schema 38 Entwicklung des Testsystems für den Aufbau des B-Rings über Friedel-Crafts-Acylierung

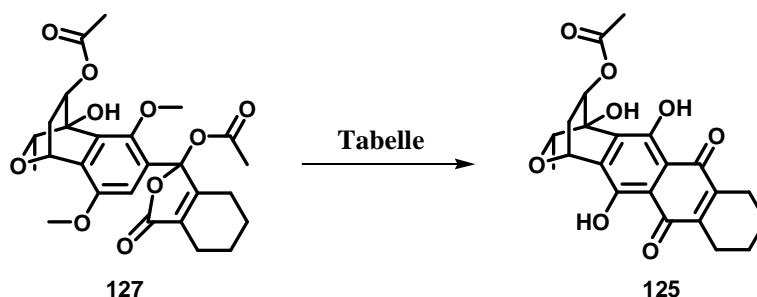
Ausgehend von dem acetylierten Methylacetal **rac-124** wurde der intramolekulare Ringschluss unter verschiedenen Reaktionsbedingungen getestet. Nach den von Satori *et al.* beschriebenen Bedingungen für die Friedel-Crafts-Acylierung wurde **rac-124** für 4h bei 70 °C in Nitromethan mit zehn Äquivalenten an Aluminiumtrichlorid umgesetzt. Isoliert werden konnte bei diesen Reaktionsbedingungen zu 41% das aromatisierte Cyclisierungsprodukt **126**, welches vermutlich durch eine Retro-Diels-Alder Reaktion mit anschließender Eliminierung der Acetyl-Funktion gebildet wurde. Nach Optimierung der Reaktion konnte unter milderen Mikrowellenbedingungen (20 min, 60 °C) die gewünschte Zielverbindung **rac-125** in einer Ausbeute von 21% erhalten werden, wobei die Aromatisierung des D-Rings nicht vollständig unterdrückt werden konnte. Aus dem Reaktionsansatz wurde die **rac-124** analoge Säure als Nebenprodukt isoliert. Dies deutete darauf hin, dass die Methylether-Funktion erst in ein Chlorid überführt wird, bevor die Cyclisierung eintritt. Durch die anschließende wässrige Aufarbeitung wurde das „Säure-Chlorid“ in die Säure überführt. Weitere Intermediate, die Aufschluss über die Abfolge der drei aufeinanderfolgenden Reaktionsschritte geben würden (zweifache Entschützung des Methylethers und die Friedel-Crafts-Acylierung), konnten nicht identifiziert werden.

Aufgrund der aufwändigen Herstellung der Verbindung **rac-124** und der nicht gesicherten Übertragbarkeit auf das Kupplungsprodukt zum Aufbau des Naturstoffes wurde nach einem leichter zugänglichen und reaktiveren Vorläufer für die Cyclisierungsreaktion gesucht. Hierzu wurde die Acetyl-Funktion als bessere Abgangsgruppe eingeführt. Durch Entschützung der Diol-Schutzgruppe der Säure **121** mit katalytischen Mengen an *para*-Toluolsulfonsäure und anschließender Umsetzung mit Essigsäureanhydrid in Pyridin konnte nahezu quantitativ das Acetylacetal **127** in einem 1:1-Diastereomerenverhältnis erhalten werden (Schema 39).



Schema 39 Synthese eines alternativen Vorläufers für die Friedel-Crafts-Acylierung

Mit **127** in Händen wurden weitere Untersuchungen zum Aufbau des B-Rings unternommen, wobei alle Ansätze in einem 20-40 mg Maßstab (0.04-0.08 mmol) durchgeführt wurden. Neben verschiedenen Lewisäuren wurde ebenfalls der Einfluss von diversen Lösungsmitteln, Zusätzen und Reaktionsbedingungen (Zeit und Temperatur) geprüft. Entscheidende Resultate der durchgeführten Experimente sind in der Tabelle 5 zusammengefasst.

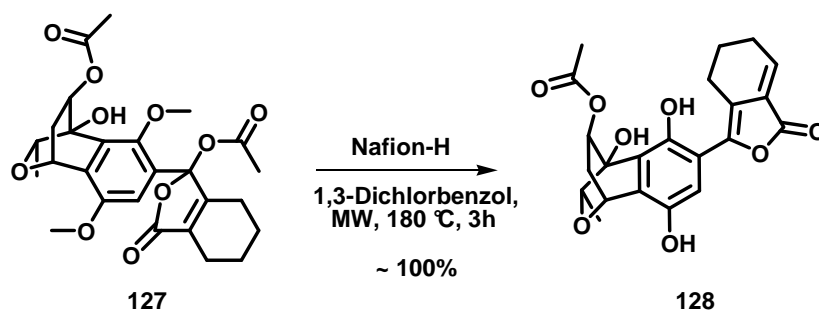


	Lewisäure	Lösungsmittel	Zusatz	Ausbeute 125
1	AlCl ₃ (5eq)	CH ₃ NO ₂	-	7%
2	AlCl ₃ (5eq)	1,3-Dichlorbenzol	-	15%
3	AlCl ₃ (5eq)	1,3-Dichlorbenzol	Mg(OTf) ₂ (2eq)	31%
4	AlCl ₃ (5eq)	1,3-Dichlorbenzol	Mg(OTf) ₂ (10eq)	26%
5	-	1,3-Dichlorbenzol	Mg(OTf) ₂ (10eq)	-
6	AlCl ₃ (5eq)	1,3-Dichlorbenzol	CaCl ₂ (2eq)	10%
7	AlCl ₃ (5eq)	1,3-Dichlorbenzol	Sc(OTf) ₃ (2eq)	-

Tabelle 5 Untersuchungen zur Friedel-Crafts-Acylierung an der diacetylierten Verbindung **127**

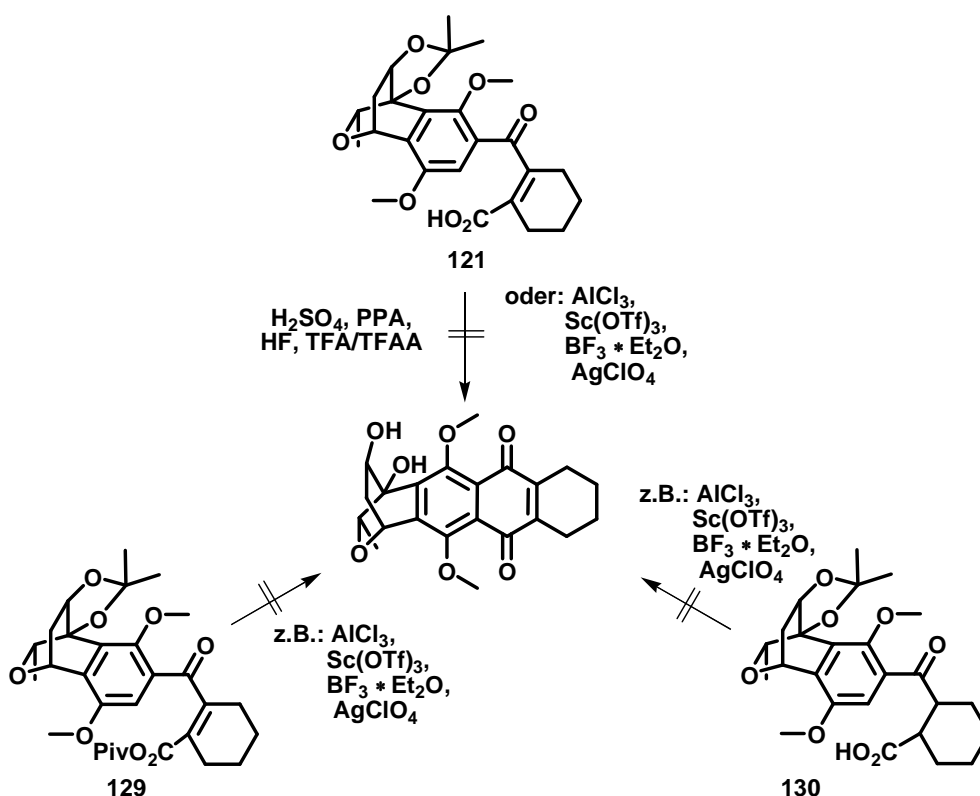
Die durchgeführte Testreihe zeigte, dass ausschließlich mit AlCl₃ als Lewisäure (getestet wurden außerdem: Sc(OTf)₃, FeCl₃, TiCl₄, InCl₃, InBr₃, AgSbF₆, BF₃ · Et₂O) der intramolekulare Ringschluss erfolgte. Hierzu mussten mindestens vier Äquivalente an AlCl₃ und Temperaturen über 50 °C aufgewendet werden. Die Reaktion fand nur in 1,3-Dichlorbenzol oder Nitromethan als Lösungsmittel statt. In alternativen Lösungsmitteln zur Friedel-Crafts-Acylierung wie Dichlormethan oder Acetonitril wurde keine Umsetzung beobachtet. Einen Ausbeuten-steigernden Einfluss zeigte hingegen der Zusatz von koordinierenden Lewisäuren wie Mg(OTf)₂ oder MgBr₂, die wahrscheinlich den Übergangszustand bei der Friedel-Crafts-Acylierung stabilisieren.

Umsetzungen von **127** mit Brønstedt Säuren wie HF oder H₂SO₄ führten nicht zu der erhofften Ringschlussreaktion. Bei Einsatz des festphasengebundenen Säure Nafion-H wurde eine Eliminierungsreaktion zu dem Lacton **128** beobachtet (Schema 40).^[71,76] Diese konnte mittels ¹H- und 2D-NMR spektroskopischen Methoden aufgeklärt werden. Im Gegensatz zu dem Modellsystem **127** ist bei dem Naturstoffvorläufer keine Proton in axialer Position vorhanden, das eliminieren könnte. Deshalb wurde geschlussfolgert, dass diese Methode am Realsystem zu dem gewünschten Ringschluss führen könnte.



Schema 40 Eliminierungsreaktion in der Friedel-Crafts-Reaktion am Testsystem durch den Einsatz von Nafion-H

Neben der Halbacetal-Form wurden sowohl aktivierte gemischte Anhydride der Ketosäure-Form (TFA/TFAA, Ac_2O , Pivaloylchlorid, Isobutylchlorformiat, 2,4,6-Trichlorbenzoyl), als auch die Säure direkt in der Friedel-Crafts-Acylierungsreaktion untersucht (Schema 41). Nach Satori *et al.* stellt diese Keto-Säure-Form die unreaktivere Form für die Ringschlussreaktion dar. Die durchgeführten Experimente zeigten, dass weder durch Einsatz verschiedenster Lewisäuren (AlCl_3 , $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, AgClO_4 , InBr_3 , InCl_3 , $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, $\text{Cu}(\text{OTf})$) noch durch literaturbeschriebene Brønstedt Säuren (H_2SO_4 , PPA, HF, TfOH) der erhoffte Ringschluss erhalten wurde.^[77] Es wurde in diesen Fällen ausschließlich die entschützte Säure isoliert oder Zersetzung festgestellt. Auch eine Erhöhung der Elektronendichte am Aromaten durch Reduktion der Doppelbindung, was durch eine Hochfeldverschiebung des Aromaten-Proton im ^1H -NMR ersichtlich wurde, führte nicht zu einer Erhöhung der Reaktivität in der Friedel-Crafts-Acylierungsreaktion.



Schema 41 Untersuchungen zur Friedel-Crafts-Acylierung ausgehend von der Ketosäure-Form

5.5 Alternativer Ringschluss am Modellsystem

Ein alternativer Aufbau des B-Rings des Modellsystems stellte der Ringschluss über eine Art phenolische Aldol Reaktion dar (Abb. 11). Hierbei sollte die Cyclisierung über eine C-Acylierung des Phenolats an die Ester-Funktion realisiert werden. Zusätzlich sollten chelatisierende Lewisäuren zugegeben werden, um eine mögliche Oxa-Michael-Addition zum Chromanon zu unterdrücken.

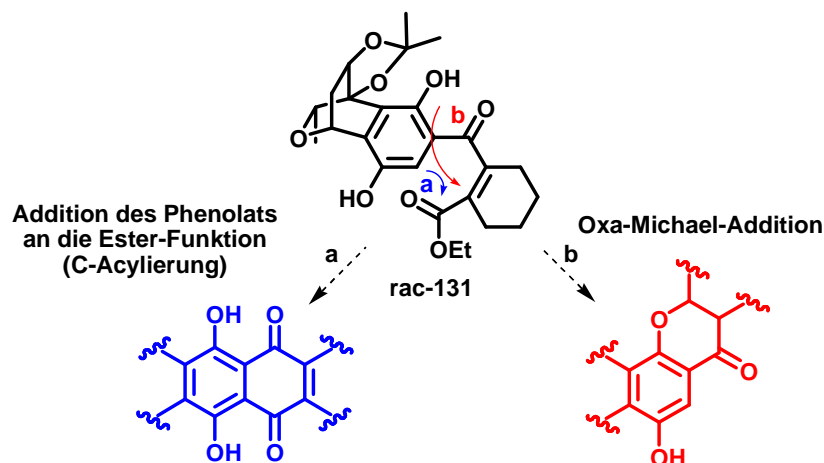
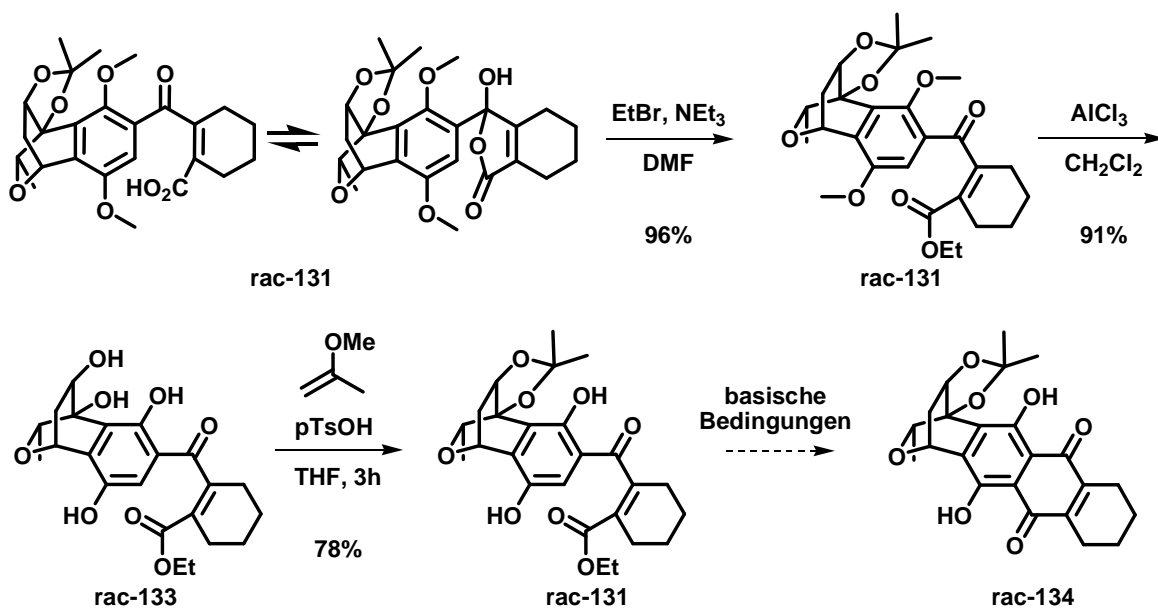


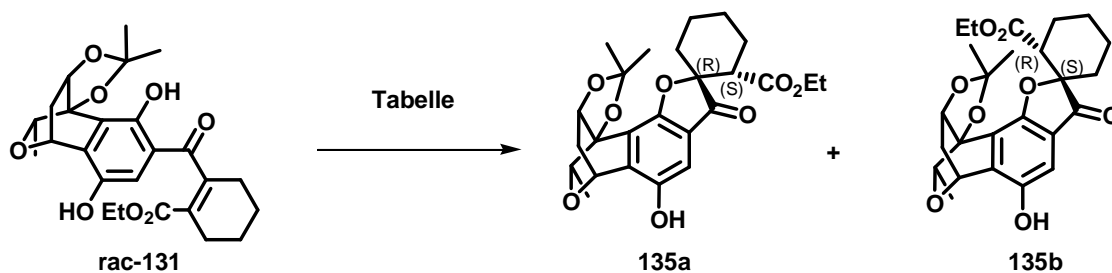
Abb. 11 Alternativer Zugang zu dem B-Ring am Testsystem

Die in einem Gleichgewicht liegende Säure **rac-121** wurde im Basischen mit Bromethan in den stabilen Ketoester **rac-132** überführt (Schema 42). Durch Zugabe von zwanzig Äquivalenten an AlCl_3 wurde die säurelabile Isopropylidenschutzgruppe sowie der in γ - und der in δ -Position zur Carbonyl-Funktion angeordnete Methylether gespalten. Mit dem entschützten Ester **rac-133** sollte nach erneuter Einführung der Diol-Schutzgruppe zu **rac-131** der Aufbau des B-Rings getestet werden.



Schema 42 Synthese des Ethylesters **rac-131** als Vorläufer für die Cyclisierung

Nach Umsetzung von **rac-131** mit KO^tBu wurde weder das erwartete Cyclisierungsprodukt **rac-134** noch das erwartete Chroman, sondern nahezu quantitativ in einem 1:1-Diastereomerenverhältnis die Spiroverbindung **rac-135a/135b** isoliert. Durch Zugabe von koordinierenden Lewisäuren wie MgCl_2 und CaCl_2 konnte eine Anreicherung von **rac-135a** beobachtet werden, was durch den chelatisierenden Effekt zwischen der Carbonyl- und der Esterfunktion erklärt werden kann (Tabelle 6). Die erhaltenen Diastereomere **rac-135a** und **rac-135b** konnten mittels präparativer HPLC getrennt und über Kristallstrukturanalyse zugeordnet werden (Abb. 12).



	Base	Lösungsmittel	Zusatz	Verhältnis 135a : 135b	Ausbeute
1	KOtBu	MeOH	-	1 : 1	53%
2	KOtBu	H ₂ O	-	1 : 1	99%
3	K ₂ CO ₃	Aceton	-	2 : 1	96%
4	KOtBu	MeOH	MgCl ₂	2 : 1	70%
5	KOtBu	MeOH	CaCl ₂	3 : 1	61%

Tabelle 6 Untersuchungen zur Stereoselektivität zum Aufbau von **rac-135a/135b** unter Zugabe von Lewisäuren

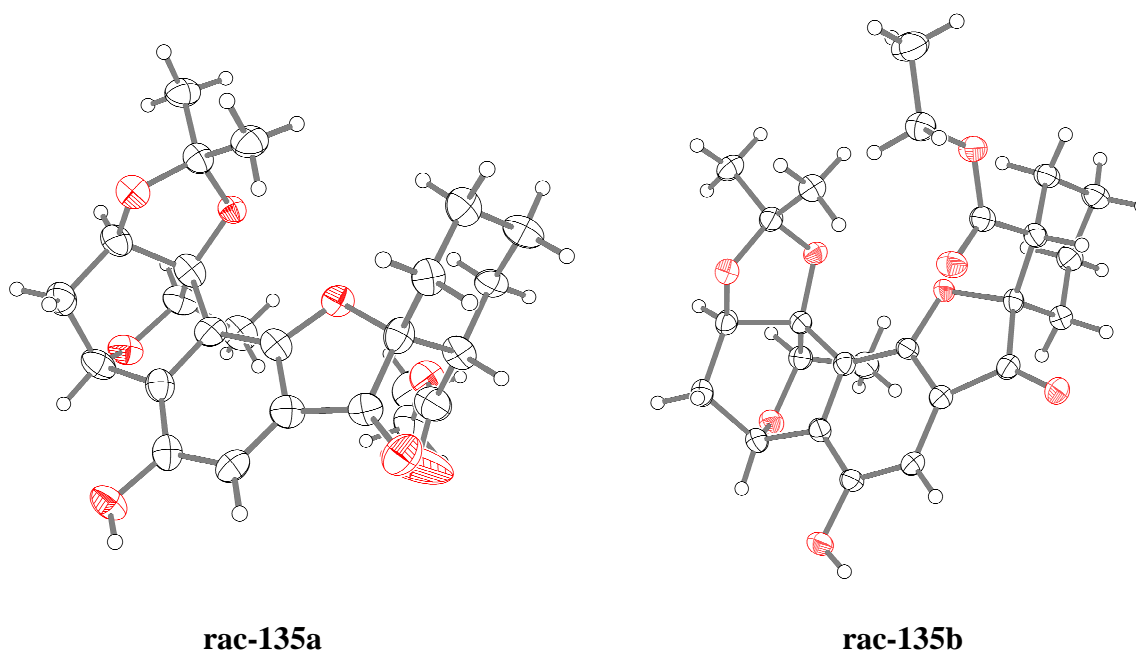


Abb. 12 Kristallstrukturen der beiden diastereomeren Spiro-Verbindungen **rac-135a/135b**

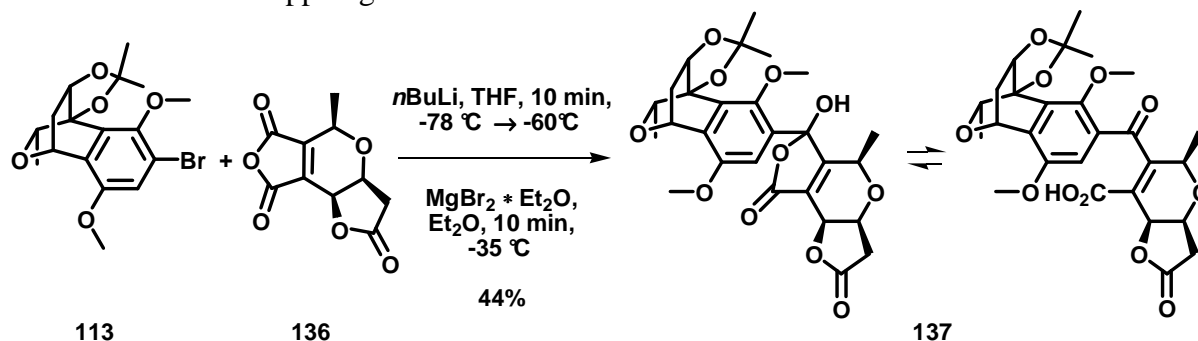
Um die Oxa-Michael-Addition zu umgehen, wurde die Doppelbindung hydriert und die erhaltene Verbindung anschließend den obigen Reaktionsbedingungen unterworfen. Auch hier konnte keine nucleophile Addition des Phenolats an die Ester-Funktion beobachtet werden.

Die gewählten Bedingungen führten zwar nicht zu dem gewünschten Ringschluss, allerdings eröffnete die Methode einen effizienten Zugang zu Spiro-Verbindungen mit Analogie zu der Grisan-Naturstofffamilie (vgl. Kapitel 6). Durch Übertragung der Reaktionssequenz auf weniger komplexe Ausgangsmaterialien stellte die gefundene Oxa-Michael-Addition eine interessante Grundlage zum Aufbau einer Screeningbibliothek dar.

5.6 Kupplung des A- und CD-Fragments und Versuche zur finalen Cyclisierung zum Granaticin A

Die am Modellsystem erarbeiteten optimierten Reaktionsbedingungen sollten auf die Kupplung des A- und CD-Fragments übertragen werden. Erste Untersuchungen wurden mit dem racemischen CD-Baustein **113** und der besser zugänglichen Epi-Säure **100** durchgeführt. Hierzu wurde der Oxabicyclus **113** in die Lithium-Spezies überführt und das *in situ* hergestellte cyclische Anhydrid **136** zugegeben. Das gewünschte Kupplungsprodukt **137** konnte hierbei nur in inakzeptablen Ausbeuten gebildet und ausschließlich analytisch im LCMS identifiziert aber nicht isoliert werden. Vermutlich trat aufgrund der hohen Basizität des Lithium-Organyls eine Enolatbildung am Lacton des A-Rings auf. Das am Modellsystem erarbeitete Transmetallierungsprotokoll der Lithium- zur weniger basischen Magnesium-Spezies konnte ohne weiteres übertragen (Schema 43) und das komplexe Kupplungsprodukt **137** in einer guten Ausbeute von 44% erhalten werden. Wie auch bei dem Modellsystem liegt **137** in einem Gleichgewicht vor.

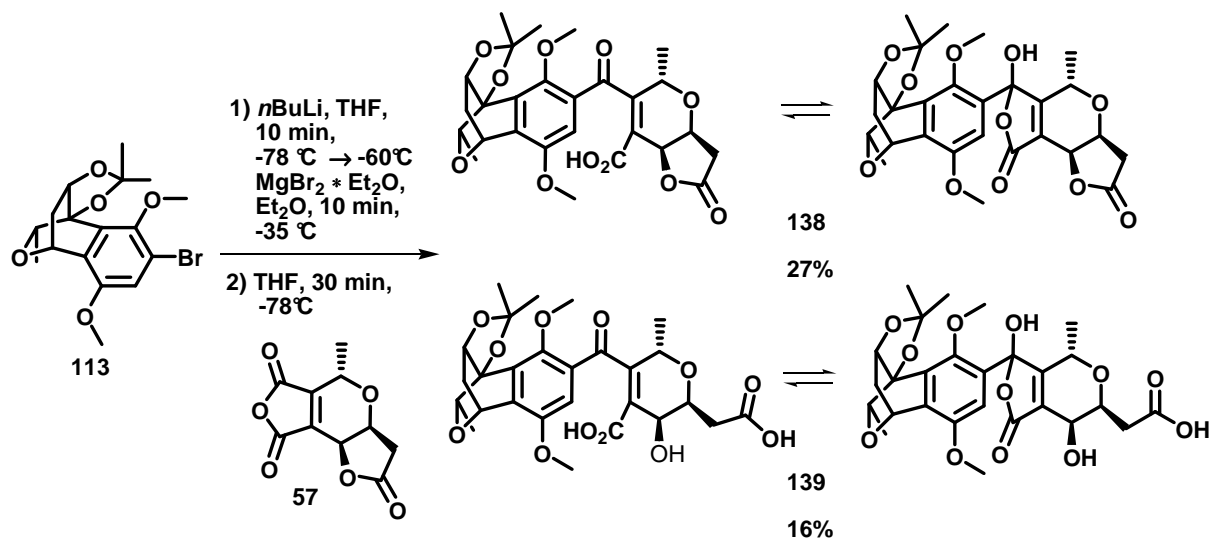
Die Überführung des Lithium- in ein Cer-Organyl zeigte keine Verbesserung in Hinblick auf die Ausbeuten der Kupplungsreaktion.



Schema 43

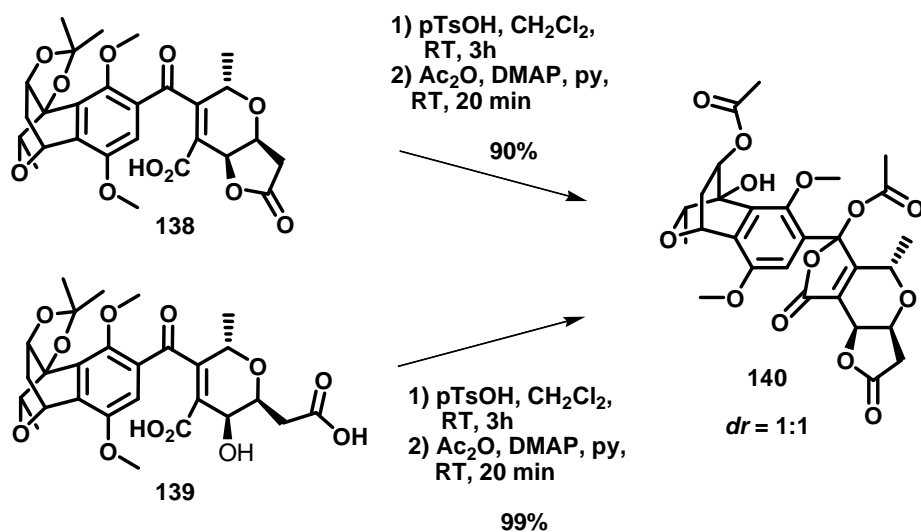
Kupplungsversuche am Realsystem

Untersuchungen von R. Bartholomäus zeigten bei Umsetzung des Epi-Anhydrids **136** mit käuflich erhältlichen Grignardreagenzien eine gute Regioselektivität ($dr = 10:1$).^[57,68] Diese hohe Selektivität konnte bei der Kupplung des A- und CD-Fragments bestätigt werden, da ausschließlich ein Regioisomer nach säulenchromatographischer Aufreinigung isoliert werden konnte. Final wurden die optimierten Reaktionsbedingungen auf die Kupplung der enantiomerenreinen Fragmente **57** und **113** zum Aufbau des Naturstoffes übertragen (Schema 44).



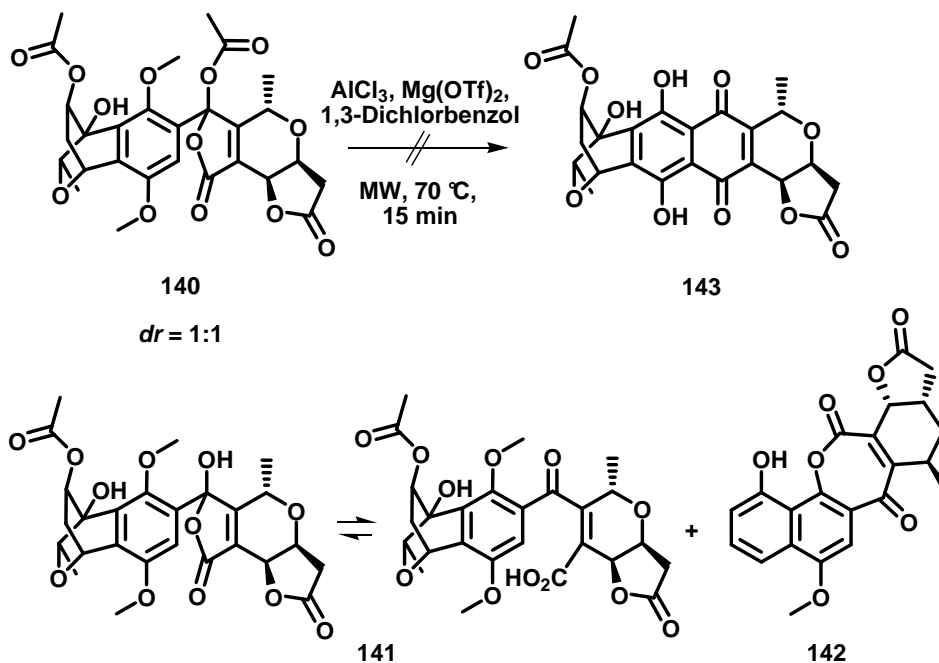
Schema 44 Kupplung der beiden enantiomerenreinen Fragmente **57** und **113**

Die Keto-Säure beziehungsweise das Halbacetal **138** wurde in einer Ausbeute von 27% erhalten. Als Nebenprodukt wurde das Kupplungsprodukt **139** mit geöffnetem Lacton-Ring isoliert, das unter den basischen Bedingungen gebildet wurde. Da das geöffnete Lacton unter sauren Bedingungen quantitativ zu **138** umgesetzt werden kann, ergab sich eine Gesamtausbeute von 43% für diesen Syntheseschritt. Bedingt durch das Gleichgewicht der beiden Säure-Formen konnte die Regioselektivität nicht direkt bestimmt werden. Die Zuordnung konnte erst erfolgen, nachdem eine stabile Acetal-Verbindung generiert wurde. Gleiches gilt für das obige Epi-Kupplungsprodukt **137**. Durch Entschützung der Isopropylidenschutzgruppe von **138** und **139** im sauren Milieu, was zusätzlich zu dem Lactonringschluss führte, und anschließende Veresterung der Hydroxy-Funktionen wurde einheitlich der Acetylacetal **140** in einem 1:1-Diastereomerenverhältnis isoliert (Schema 45). Durch 2D-NMR spektroskopische Untersuchungen konnte auf dieser Stufe die hohe Regioselektivität der Kupplungsreaktion bestätigt werden, wobei ausschließlich die gewünschte Verbindung **140** und nicht das entsprechende Regioisomer identifiziert wurde.



Schema 45 Herstellung des einheitlichen Pseudoesters **140** als Vorläufer für die Friedel-Crafts-Acylierung

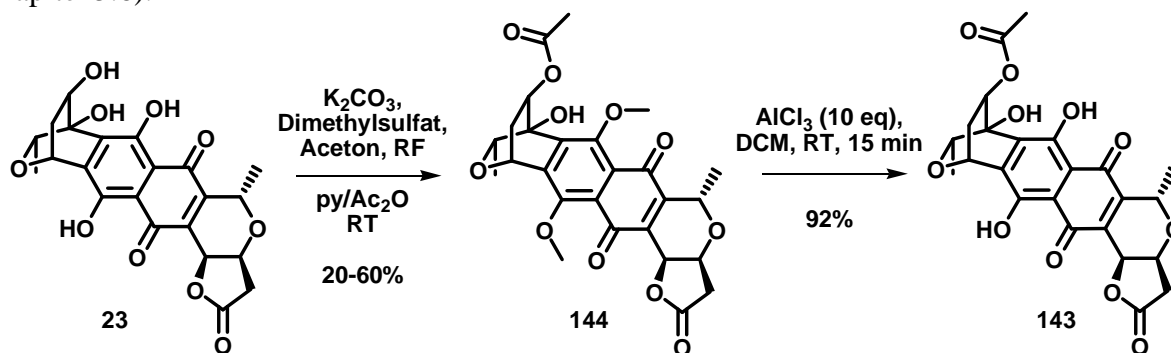
Mit dem Vorläufer **140** in Händen wurde versucht, die am Modellsystem erarbeiteten Ringschluss-Bedingungen zu übertragen. Im Vergleich zu dem Modellsystem weist **140** zwei zusätzliche Koordinationsmöglichkeiten für AlCl_3 am A-Ring des Moleküls auf. Deswegen wurden hier sieben Äquivalenten an Lewisäure und zwei Äquivalente an $\text{Mg}(\text{OTf})_2$ zugesetzt. Die Reaktion wurde wie zuvor unter den evaluierten Reaktionsbedingungen im millimolaren Bereich bei 60-70 °C in der Mikrowelle durchgeführt. Über DC-Kontrolle der Reaktionslösung fiel neben der gebildeten Säure **141** ein weiterer intensiver Spot auf. Diese Verbindung **142** wies im Vergleich zu dem aus dem Naturstoff hergestellten erwarteten Cyclisierungsprodukt **143** (vgl. Kapitel 5.6) eine wesentlich geringere Polarität auf. Das isolierte Produkt konnte durch 2D-NMR spektroskopische Methoden (HMBC, HMQC, COSY) der aromatisierten Verbindung **142** zugeordnet und mittels hochaufgelöster Masse bestätigt werden (Schema 46). Bei der Reaktion trat vermutlich nach Entschützung des Methylethers in γ -Position zum Carbonyl eine Veresterung zum Aufbau eines 7-Rings auf. Wie am Modellsystem wurde eine Retro-Diels-Alder-Reaktion mit anschließender Aromatisierung beobachtet. Das erhoffte Cyclisierungsprodukt **143** konnte nicht identifiziert werden. Auch nach Untersuchung verschiedener Reaktionsbedingungen (Zeit, Temperatur, Äquivalente, Zusätze) und Verfünfachung der Ansatzgröße konnte ausschließlich **141** und **142** erhalten werden. Auch der Einsatz von protischen Säuren wie H_2SO_4 oder HF und Reaktionsansätze über das gemischte Anhydrid mit TFA/TFAA oder H_3PO_4 /TFAA führten nicht zu dem Aufbau des B-Rings, sondern nur zur Bildung der Säure bzw. zur vollständigen Zersetzung. Auch der als aussichtsreicher Ansatz angesehene Versuch, mit Nafion-H die intramolekulare Ringschlussreaktion zu initiieren, blieb erfolglos.^[71,77]



Schema 46 Cyclisierungsversuche zum Aufbau des Naturstoffgrundgerüsts **143**

5.7 Stabilitätsuntersuchungen des erwarteten Friedel-Crafts-Produktes und finale Entschützung zum Granaticin A

Um die letzten Schritte der Totalsynthese auf ihre Durchführbarkeit zu überprüfen wurde über eine retrosynthetische Reaktionsfolge, ausgehend von Granaticin A **23** der synthetische Vorläufer **143** hergestellt (Schema 47). Die Verbindung **143** sollte zusätzlich als Referenzsubstanzen zur Reaktionskontrolle bei der Friedel-Crafts-Acylierung dienen (vgl. Kapitel 5.6).

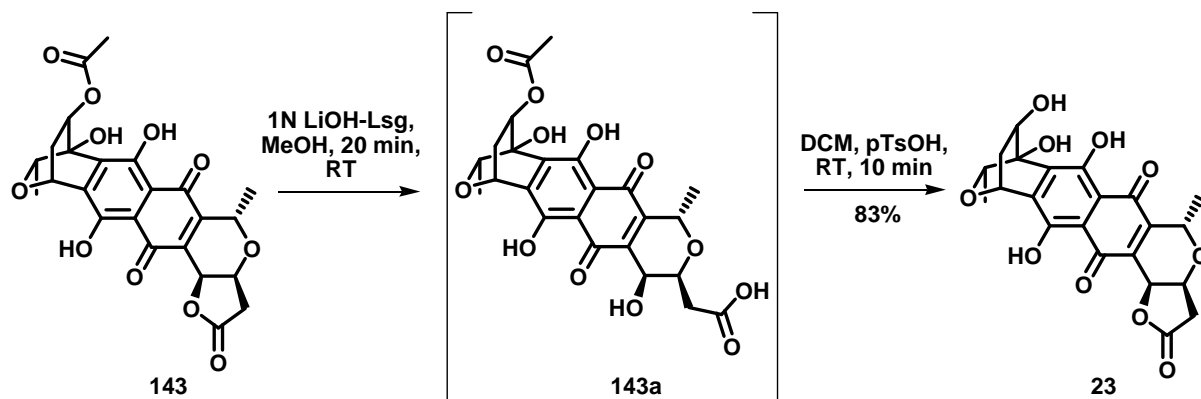


Schema 47 Synthese des erwarteten Cyclisierungsprodukt **143**

Je nach Qualität des aus Mikroorganismen isolierten Pyronaphthochinons **23** konnten in einem ersten Schritt die phenolischen Hydroxyfunktionen und anschließend ohne weitere Aufarbeitung die sekundäre Hydroxyfunktion am Oxabicyclus in variierenden Ausbeuten zu dem Granaticinderivat **144** umgesetzt werden. Bedingt durch die Carbonylfunktionen in γ -Position konnten mit AlCl_3 die Methylether problemlos entschützt und das *O*-acetylgeschützte Granaticin A **143** erhalten werden.

Um Aussagen über die Stabilität des gewünschten Cyclisierungsproduktes **143** zu erhalten, wurde die in Nitromethan gelöste Verbindung **143** mit zehn Äquivalenten AlCl_3 für mehrere Stunden bei 50 °C erhitzt. Durch Reaktionskontrolle über Dünnschichtchromatographie und LCMS konnte kein Zerfall des Eduktes festgestellt werden. Auch bei höheren Temperaturen (100 °C über mehrere Stunden) wurden kein Zerfall des Eduktes **143** beobachtet. Schlussfolgernd konnte aus diesem Experiment gezeigt werden, dass der Naturstoff nach erfolgter Cyclisierung stabil sein muß. Die Gründe für die gefundenen Nebenprodukte bei der Friedel-Crafts-Acylierung zum Aufbau des B-Rings des Naturstoffes müssen somit durch einen Zerfall des Vorläufermoleküls **143** bedingt sein.

Abschließend wurde der Acetyl-geschützte Vorläufer des Naturstoffes **143** zum Granaticin A **23** umgesetzt, um den finalen Syntheseschritt zu gewährleisten. Dies gelang problemlos durch Verseifung des Esthers mit 1N LiOH-Lösung (Schema 48). Neben der Verseifung trat zusätzlich eine Öffnung des Lactonrings zur Granaticinsäure **143a** auf, der quantitativ unter sauren Bedingungen wieder geschlossen werden konnte.



Schema 48 Überprüfung der geplanten finalen Verseifung zum Granaticin A **23**

Aus den Experimenten kann geschlussfolgert werden, dass Granaticin A **23** stark aciden Bedingungen und höheren Temperaturen ohne eintretende Zersetzung längere Zeit ausgesetzt werden kann. Milde Verseifungsbedingungen führen allerdings direkt zur Lactonöffnung und somit zur Granaticinsäure **143a**, die bei längeren Zeiten im Basischen zersetzt wird.

6. Intramolekulare Michael-Addition zum Aufbau einfacher Spiroverbindungen

6.1 Die Familie der Grisane

Spirocyclische Verbindungen stellen ein weit verbreitetes Strukturmotiv verschiedenster Naturstoffklassen dar, wie zum Beispiel das steroidale Glykoalkaloid Digitonin **145** oder das Polyketid Milbemycin D **146** (Abb. 13).

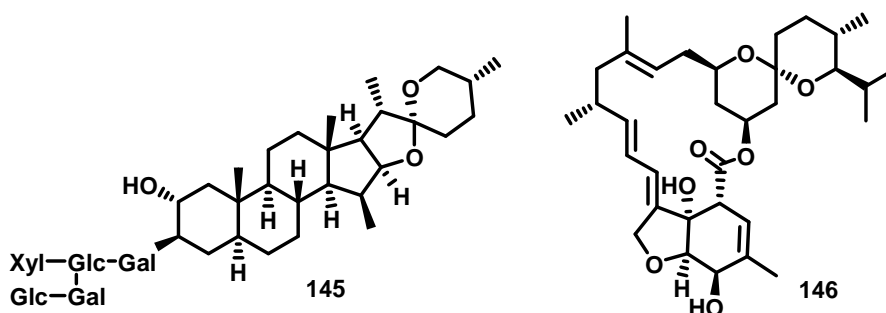


Abb. 13 Spirocyclische Motive bei Naturstoffen wie Digitonin **145** oder Milbemycin D **146**

Die Familie der Grisane weist einen Furan- beziehungsweise Furanon-Ring auf und besitzt eine große strukturelle Vielfalt (Abb. 14).^[78] Griseofulvin **147** ist ein Stoffwechselprodukt von *Penicillium griseofulvum* und wirkt antibiotisch, unter anderem gegen pilzbedingte und bakterielle Erkrankungen bei Pflanzen.^[79]

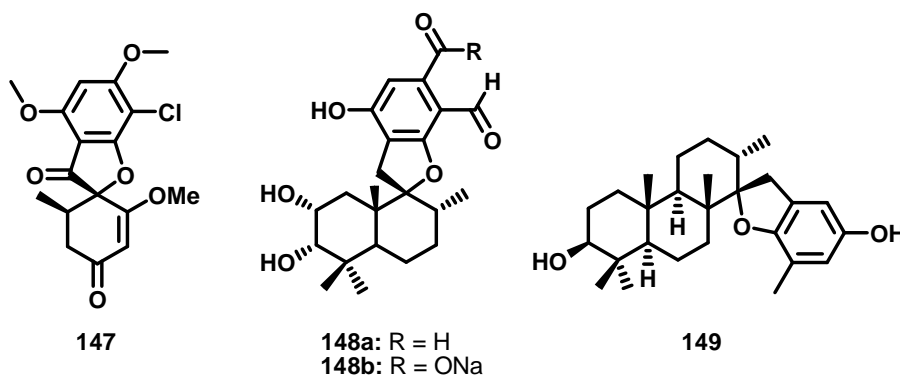
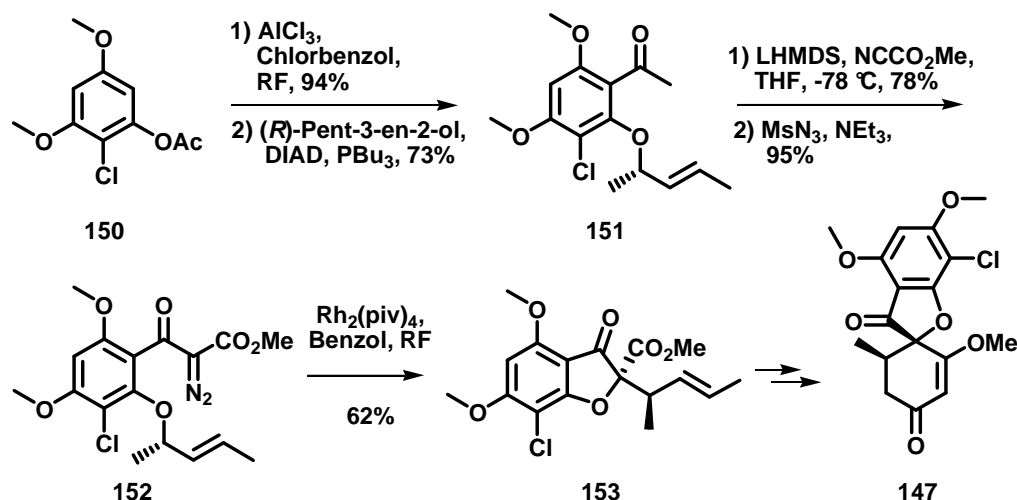


Abb. 14 Beispiele aus der Familie der Grisane

Das tetracyclische K-76 **148a** ist eine extrem toxische Verbindung, die bei intravenöser Injektion bei Mäusen in kürzester Zeit zum Tod führt. Durch Überführung in das Natrium-Salz **148b** kann diese extreme Wirkung abgeschwächt werden.^[80] Das Terpenoid Stypodiol **149** und strukturell ähnliche Verbindungen sind ichthyotoxisch und lösen stark narkotische und hyperaktive Effekte bei Langflossenkoralenbarschen *Eupomacentrus leucostictus* aus.^[81]

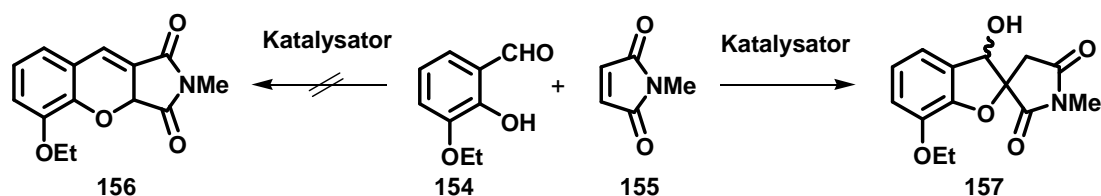
Die bisher veröffentlichten Synthesen zum Aufbau des asymmetrischen Grisan-Spiromotivs sind meist geprägt durch lange Sequenzen.^[82] Die erste Totalsynthese des natürlich vorkommenden (+)-Griseofulvin **147** gelang Anfang der 1990er Jahre der Gruppe um M.C. Pirrung (Schema 49).^[83]



Schema 49 Erste Totalsynthese des natürlich vorkommenden (+)-Griseofulvin **147**

Über eine Fries-Umlagerung und eine anschließende Mitsunobu-Kupplung mit (R) -Pent-3-en-2-ol wurde ausgehend von dem Chloraromaten **150** der chirale phenolische Ether **151** aufgebaut. Nach Methoxycarbonylierung mittels Mander's Reagenz und Diazotransfer wurde das Diazoketon **152** erhalten. Induziert durch den chiralen Substituenten konnte substratkontrolliert mit einem Rhodiumkatalysator das sigmatrope Umlagerungsprodukt **153** stereoselektiv erhalten und in weiteren Syntheseschritten zu Griseofulvin **147** umgesetzt werden.

Im Allgemeinen besitzen naturstoffabgeleitete Heterocyclen eine große Bedeutung für die Wirkstofffindung und das Wirkstoffdesign. Die Entwicklung von effizienten, katalytischen und metallfreien Methoden zum Aufbau solcher cyclischen Systeme wurde in den letzten Jahren intensiv untersucht.^[84] Erst kürzlich wurde über die Baylis-Hillman Reaktion ein effizienter Zugang zu Furanol-Motiven geschaffen (Schema 50).^[85]



Schema 50 Einfacher Aufbau von Furanol-Motiven durch die Baylis-Hillman Reaktion

Durch lösungsmittelfreie Umsetzung des Salicylaldehyds **154** und des Maleimids **155** mit DABCO wurde in guter Diastereoselektivität (91:9) das Furanol **157** isoliert, das durch Oxidation mit PDC in das entsprechende Furanon überführt werden konnte. Das erwartete Chromen **156** konnte nicht nachgewiesen werden.^[86]

6.2 Zielstellung und retrosynthetische Betrachtung eines Grisan-abgeleiteten Strukturmotivs zum Bibliotheksdesign

Die aus Kapitel 5.5 erhaltenen Ergebnisse zum basenkatalysierten Aufbau eines Furanon-Ringsystems durch eine intramolekulare Oxa-Michael-Addition inspirierten dazu, die Ergebnisse auf eine kleinere Zielverbindung zu übertragen. Somit sollte ein einfacher Zugang zu dem naturstoffabgeleiteten Spiro-Motiv zum Aufbau einer Screeningbibliothek geschaffen werden. Das zu entwickelnde Templat sollte zwei Funktionalitäten aufweisen, die nacheinander zur Einführung von Diversität durch einfache Synthesemethoden genutzt werden können (Abb. 15). Nach Realisierung und Optimierung der Synthese der Zielstruktur **158** sollte eine asymmetrische Variante zum Aufbau der Spiroverbindung untersucht werden.

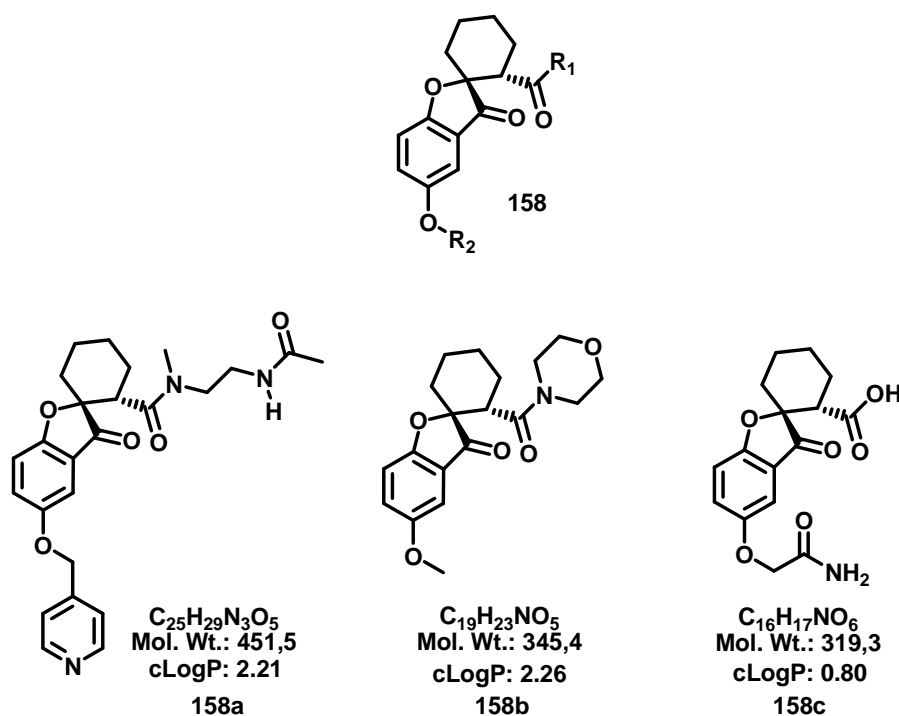
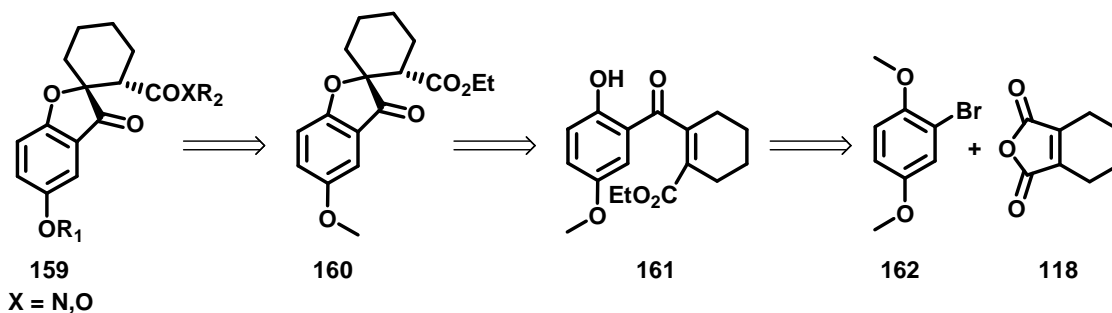


Abb. 15 Zielstruktur mit zwei Diversitätszentren zum Aufbau einer Screeningbibliothek

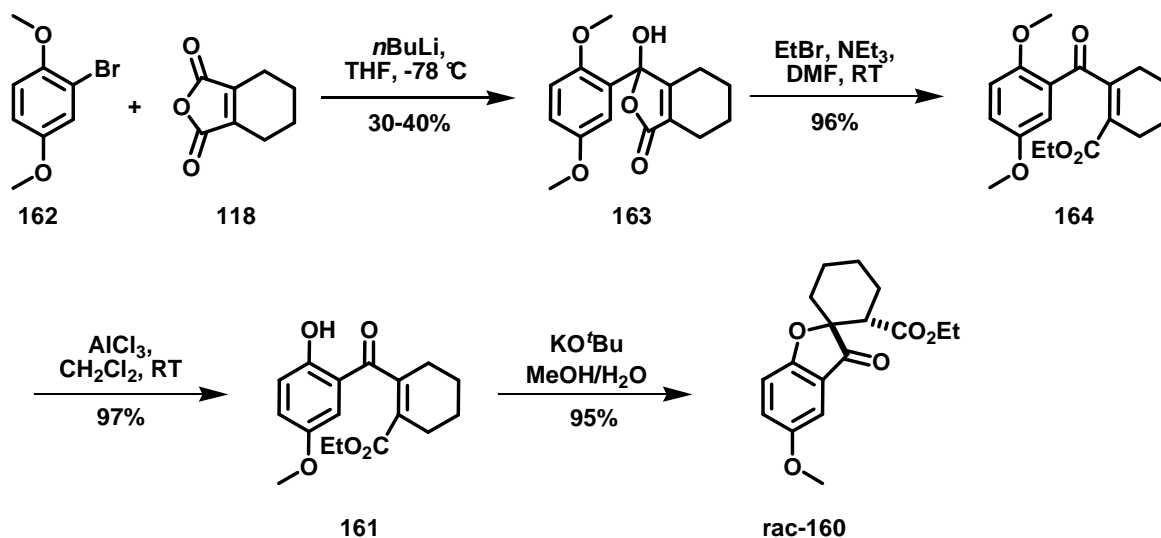
Die Freisetzung der Funktionalitäten zur Einführung von einer ersten und einer zweiten Diversität sollten aus Stufen-ökonomischen Gründen (weniger Stufen, die parallel ausgeführt werden müssen) direkt aufeinander folgen und zu einem späten Zeitpunkt der Synthese erfolgen (Schema 51). Durch Entschützung der phenolischen Hydroxyfunktion am Aromaten **160** könnte das erste Diversitätszentrum zur Einführung verschiedener Ether eröffnet werden. Die Verseifung des Ethylesters sollte zu der Carbonsäure führen, die mit Alkoholen und Aminen zu diversen Estern und Amiden **159** umgesetzt werden kann. Der Aufbau des Spirozentrums soll analog zu der bereits entwickelten Methode über eine intramolekulare Oxa-Michael-Addition realisiert werden. Durch Einsatz chiraler Basen oder koordinierender Lewisäuren könnte ein asymmetrischer Aufbau des Spirozentrums ausgehend vom Ketoester **161** ermöglicht werden.^[87] Ein stereoselektiver reagenzkontrollierter Aufbau eines derartigen Furanon-Motives ist in der Literatur präzedenzlos.

**Schema 51** Retrosynthetische Analyse des Zielmoleküls **159**

Ausgehend von *p*-Dimethoxybrombenzol **162**, das zuerst in das Lithium-Organyl überführt und anschließend an das Cyclohexendicarbonsäureanhydrid **118** addiert werden soll, kann die entsprechende Keto-Säure bzw. das Halbacetal erhalten werden. Alternativ ließe sich der erste Schritt auch über eine Friedel-Crafts-Acylierung ermöglichen. Die Säure soll anschließend zu dem Ethylester umgesetzt und mit Aluminiumtrichlorid zu dem Ketoester **161** entschützt werden.

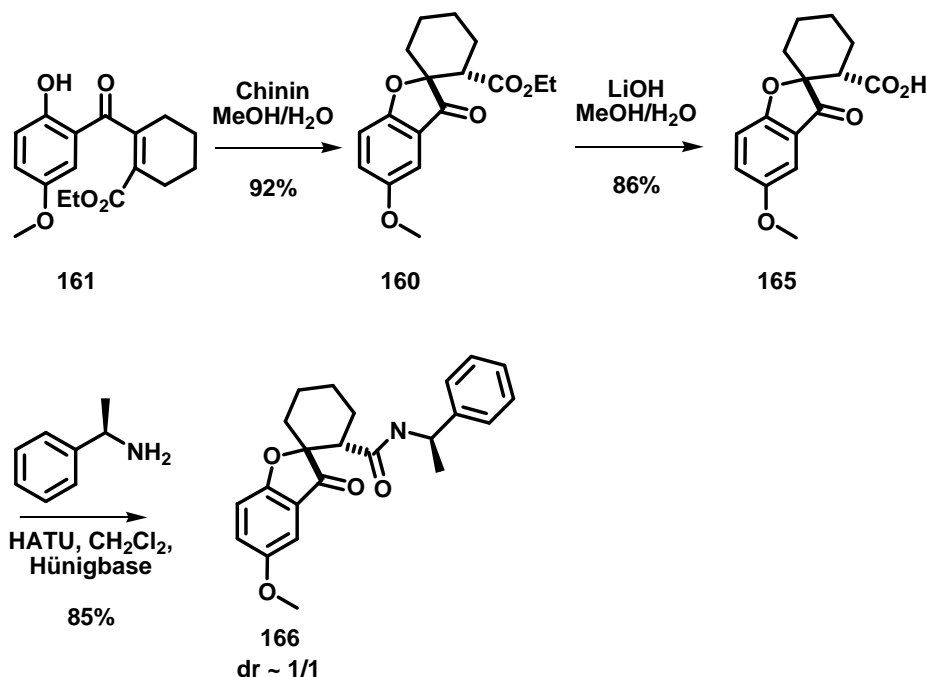
6.3 Diskussion der Ergebnisse

Die käuflich erhältliche Ausgangssubstanz *p*-Dimethoxybrombenzol **162** wurde in eine Lithium-Spezies überführt und durch nucleophile Addition an das cyclische Anhydrid **118** gekuppelt (Schema 52). Hierbei konnte ausschließlich das Halbacetal **163** isoliert und kein Gleichgewicht aus der Keto-Säure-/Halbacetal-Form gefunden werden. Als Nebenreaktion trat zusätzlich die zweifache Addition des Metall-Organyls an das Cyclohexendicarbonsäureanhydrid **118** auf, was zu einer signifikanten Minderung der Ausbeute führte. Eine Steigerung der Ausbeute ist durch eine Friedel-Crafts-Acylierungsreaktion zu erwarten, die in dieser Arbeit nicht intensiv untersucht werden konnte. Erste Versuche zur Umsetzung von *p*-Dimethoxybenzol **102** mit dem cyclischen Anhydrid **118** unter milden Friedel-Crafts-Bedingungen führten in Spuren zu dem gewünschten Halbacetal **163**, ohne Bildung von weiteren Nebenprodukten, was einen großen Spielraum zur Optimierung der Reaktion lässt. Dies konnte aus zeitlichen Gründen nicht weiter verfolgt werden.

**Schema 52**Synthesesequenz der racemischen Spiro-Verbindung **rac-160**

Durch anschließende Veresterung konnte quantitativ der Ketoester **164** erhalten werden, der durch Zugabe von zehn Äquivalenten an Aluminiumtrichlorid in γ -Position zur Carbonyl-Funktion entschützt wurde. Durch den Einsatz mehrerer Äquivalente an Lewisäure trat zusätzlich eine Entschützung des zweiten Methyl-Ethers auf. Final wurde basenkatalysiert durch eine intramolekulare Michael-Addition die Spiro-Verbindung **rac-160** nahezu quantitativ aufgebaut. Die Umsetzung wurde unter den optimierten Bedingungen aus Kapitel 5.5 durchgeführt. Somit konnte ein einfacher Zugang zu der racemischen Spiro-Verbindung **rac-160** in guten Ausbeuten eröffnet werden.

Um ein attraktives Bibliotheksdesign auf Basis des Furanon-Motives zu gewährleisten, sollte ein effizienter, stereoselektiver Zugang zu der Spiro-Verbindung **160** entwickelt werden. Es sollten erste Untersuchungen zur Realisierung einer asymmetrischen Synthese durchgeführt werden. Zum selektiven Aufbau ähnlicher Heterocyclen wie Chroman-Systemen über eine enantioselective Oxa-Michael-Addition wurden Basen mit chiraler Information oder koordinierende Lewisäuren mit chiralen Liganden verwendet. In einer ersten Testreihe wurde Chinin als Base eingesetzt (Schema 53). Die Durchführung der Reaktion in einem MeOH/H₂O-Gemisch führte nahezu quantitativ zu der Spiro-Verbindung **160**. Durch Einsatz verschiedener wasserfreier Lösungsmittel konnte keine oder nur eine geringfügige Umsetzung des Ketoesters **161** beobachtet werden. Zur Überprüfung der Enantiomerenreinheit wurde der Ethylester **160** in die Carbonsäure **165** überführt. Um eine Epimerisierung des vermeintlich basenlabilen Stereozentrums auszuschließen, wurden die Bedingungen zur Verseifung mit einer geringen Äquivalentzahl an LiOH optimiert.



Schema 53 Synthese des Amids **166** zur Überprüfung der Diastereomerenreinheit

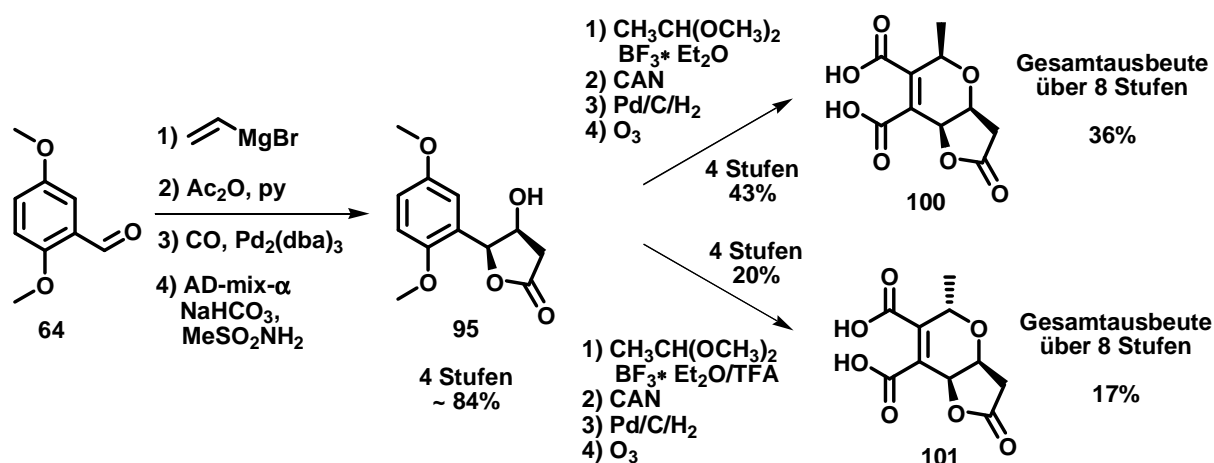
Final wurde die Säure **165** mit D-(+)- α -Methylbenzylamin und HATU als Kupplungsreagenz zu dem Amid **166** umgesetzt. Hierbei wurde die Verbindung **166** in einem Diastereomerenverhältnis von annähernd 1:1 erhalten. Aus diesem Ergebnis kann gefolgert werden, dass die chirale Base keinen induzierenden Effekt auf die intramolekulare Michael-Addition ausübt. Eine Trennung der Diastereomere durch Kristallisation oder säulenchromatographische Methoden konnte auf dieser Stufe nicht realisiert werden.

7. Zusammenfassung und Ausblick

7.1 Ansätze zur Synthese von Granaticin A

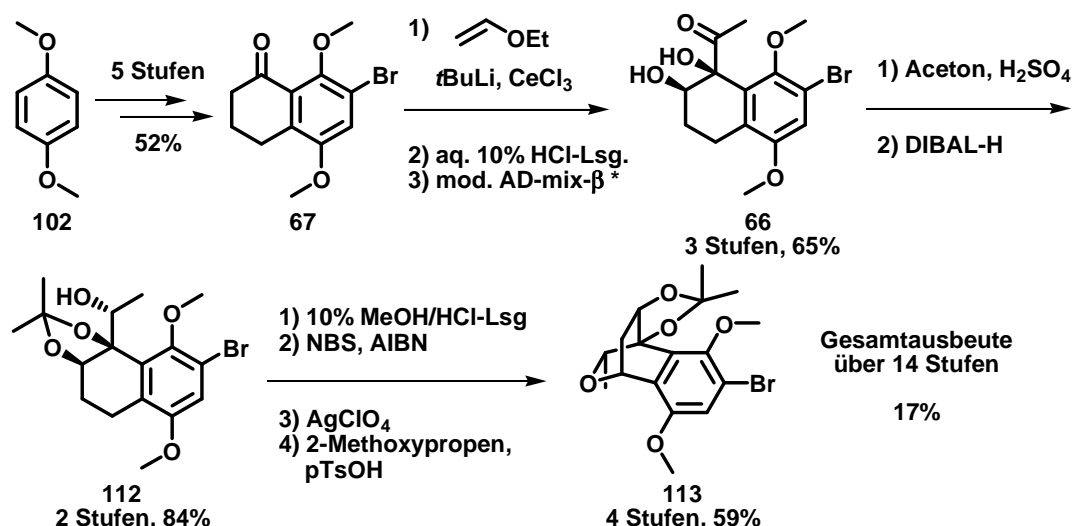
In dieser Arbeit konnte im Rahmen der Entwicklung einer konvergenten Synthese ein effizienter, stereoselektiver Zugang zu den A- und CD-Fragmenten **57** und **56** des entsprechenden Tetracyclin-Grundgerüsts von Granaticin A geschaffen und ein Modellsystem zum Aufbau des hochfunktionalisierten ABCD-Ringsystems etabliert werden. Darüber hinaus konnte eine regiospezifische Kupplung der beiden Fragmente realisiert werden, der abschließend eine intramolekulare Ringschlussreaktion zum Aufbau des B-Rings des Naturstoffes folgen sollte.

Ein erstes Zwischenziel stellte die effiziente und stereoselektive Herstellung der beiden kupplungsfähigen Intermediate **57** und **113** dar. Ausgehend von *p*-Dimethoxybenzaldehyd **62** wurde in vier Stufen das Hydroxylacton **95** synthetisiert (Schema 54). Je nach gewählten Reaktionsbedingungen bei der folgenden Oxa-Pictet-Spengler-Reaktion konnte selektiv das 1,3-*cis* Lacton **98** oder die 1,3-*trans* konfigurierte Verbindung **62** (dr = 14:1) hergestellt werden. Über eine Oxidations-/Reduktionssequenz und abschließende Ozonolyse wurden die Epi-Disäure **100** und die Disäure **101** diastereomerenrein in einer Gesamtausbeute von 36% bzw. 17% erhalten.



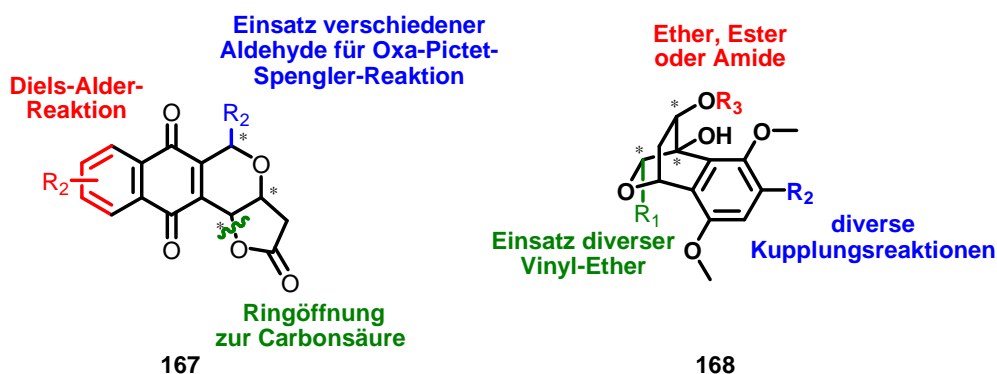
Schema 54 Synthese des A-Fragments von Granaticin A

Zur Herstellung des enantiomerenreinen CD-Intermediates **113** musste die Synthese des bekannten Bromtetralons **67** aus *p*-Dimethoxybenzol **102** für Multigramm-Maßstäbe optimiert werden (Schema 55). In einer zuverlässigen fünfstufigen Synthesesequenz konnte **67** in einer Gesamtausbeute von 52% hergestellt werden. Ausgehend von **67** wurde in drei Stufen das enantiomerenreine Diol **66** erhalten, welches die erste chirale Zwischenstufe der Synthesesequenz darstellt. Nach dem Schützen der Diol-Funktion und Durchführung einer optimierten, substratgesteuerten Reduktion wurde der Alkohol **112** erhalten, der effizient in vier Stufen zum Tricyclus und kupplungsfähigen Baustein **113** umgesetzt wurde (insgesamt 14 Stufen, 17%). Sowohl der A- als auch der CD-Baustein wurden mit einer Enantiomerenreinheit $\geq 95\%ee$ realisiert, was jeweils über einen *S*-*O*-Acetylmandelsäureester ^1H -NMR-spektroskopisch geprüft wurde.

**Schema 55** Synthese des CD-Fragments von Granaticin A

(* Zusammensetzung: (DHQD)₂Pyr (0.1eq), K₂OsO₄ · 2 H₂O (0.1eq), K₃Fe(CN)₆ (3eq), K₂CO₃ (3 eq), NaHCO₃ (3eq), MeSO₂NH₂ (1eq))

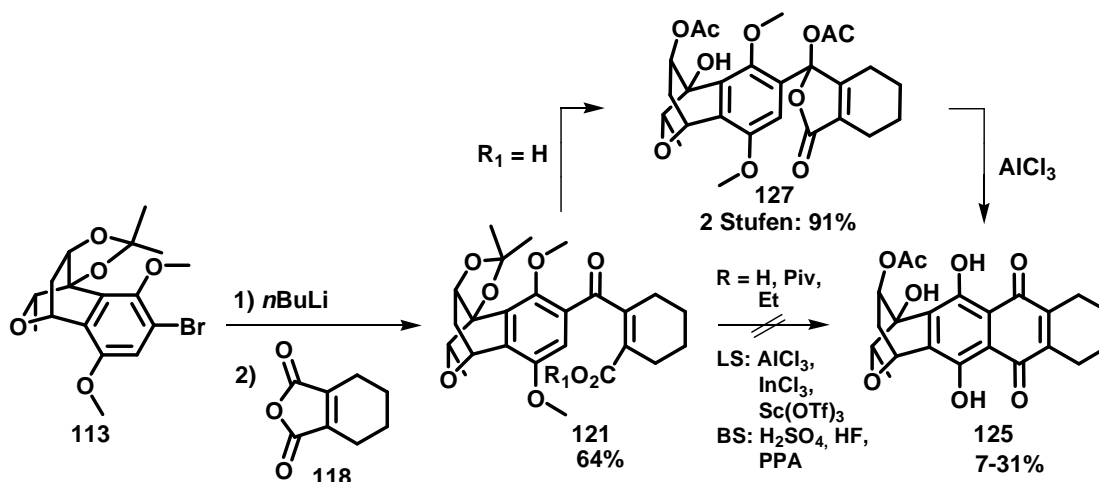
Bei der Synthese der beiden Kupplungsbausteine wurden weitere Reaktionswege untersucht, um die jeweiligen Fragmente an verschiedenen Positionen zu derivatisieren (Abb. 16). Darüber hinaus wird es durch die gewählte Synthesestrategie möglich, prinzipiell jedes Stereozentrum der Fragmente zu permutieren. Dies eröffnet die Möglichkeit, Bibliotheken auf Grundlage der beiden Bausteine zu entwerfen, sowie bei erfolgreicher Kupplung der beiden Einheiten eine Vielzahl an Naturstoffanaloga zu generieren.

**Abb. 16** A- und CD-Baustein als Template zum Bibliotheksdesign

Ein weiteres Ziel stellte die Verknüpfung der beiden Synthesebausteine über eine intermolekulare Bindungsknüpfung und einen abschließenden intramolekularen Ringschluss dar. Diese beiden komplexen Reaktionsschritte wurden an einem vereinfachten Testsystem etabliert.

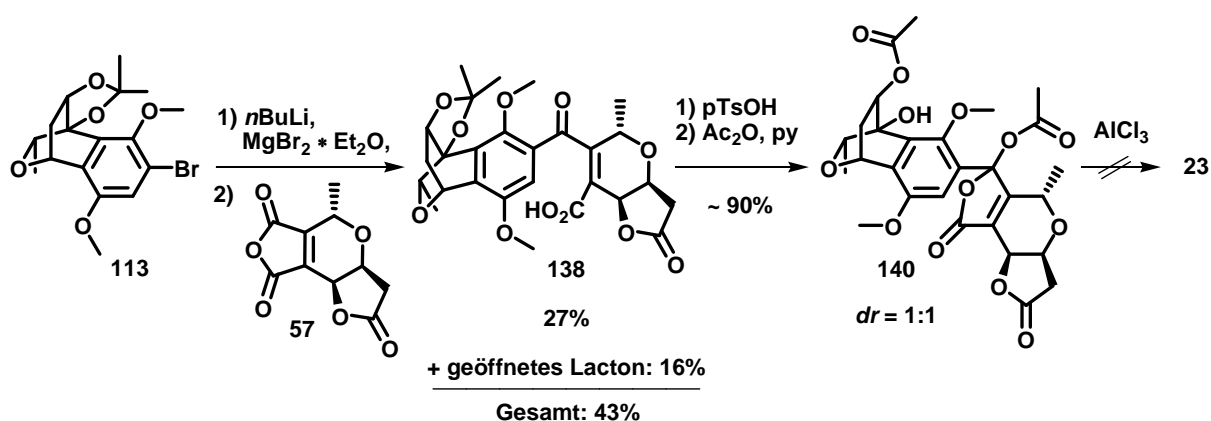
Der Halogen-Metall-Austausch des CD-Fragments **113** und die anschließende Umsetzung der Organometall-Spezies mit dem Carbonsäureanhydrid **118** lieferte ein Gleichgewicht aus der Keto-Säure- und der Halbacetal-Form **121** (Schema 56). In einer Friedel-Crafts-Acylierung wurde der B-Ring am Testsystem aufgebaut. Durch Überführung von **121** in das Acetyl-Halbacetal **127** konnte der Ringschluss eines so hochfunktionalisierten Systems unter Lewis-sauren Bedingungen realisiert werden (5 Stufen, 18%).

Versuche, ausgehend von der Keto-Säure-Form **118** und aktivierten Derivaten eine Friedel-Crafts-Acylierung durchzuführen, gelangen vermutlich aufgrund der geringen Elektronendichte am Aromaten nicht.



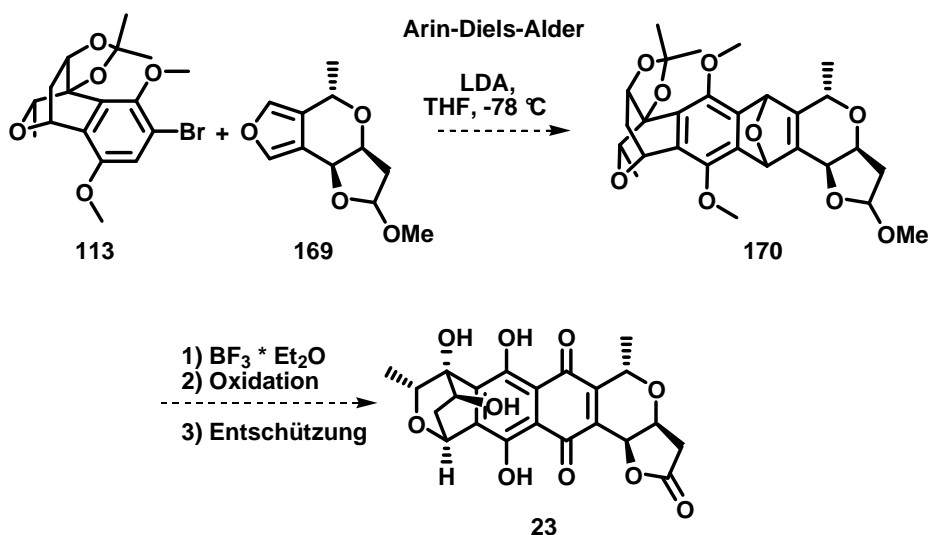
Schema 56 Kupplung und Friedel-Crafts-Acylierung am Testsystem

Zur Synthese des Naturstoffes wurde das CD-Fragment **113** in ein Lithium-Organyl und anschließend über einen Metall-Metall-Austausch in eine Magnesium-Spezies überführt (Schema 57). Durch Umsetzung mit dem A-Fragment **57** wurde ein Gleichgewicht aus der Keto-Säure und dem Halbacetal **138** erhalten, wobei ebenfalls die Öffnung des Lactonrings beobachtet wurde (Gesamtausbeute 43%). Durch Entschützung der Hydroxyfunktionen mit *para*-Toluolsulfonsäure konnte zusätzlich der Lactonring geschlossen und abschließend in das Diacetat **140** überführt werden. Der Versuch, die am Testsystem erarbeitete Friedel-Crafts-Acylierung zu übertragen, blieb erfolglos. Auch die Variation verschiedener Reaktionsparameter und der Einsatz diverser Lewissäuren und protischen Säuren führte nicht zu dem gewünschten Ringschlussprodukt.



Schema 57 Kupplung und Versuche zur Friedel-Crafts-Acylierung zum Erhalt von Granaticin A **23**

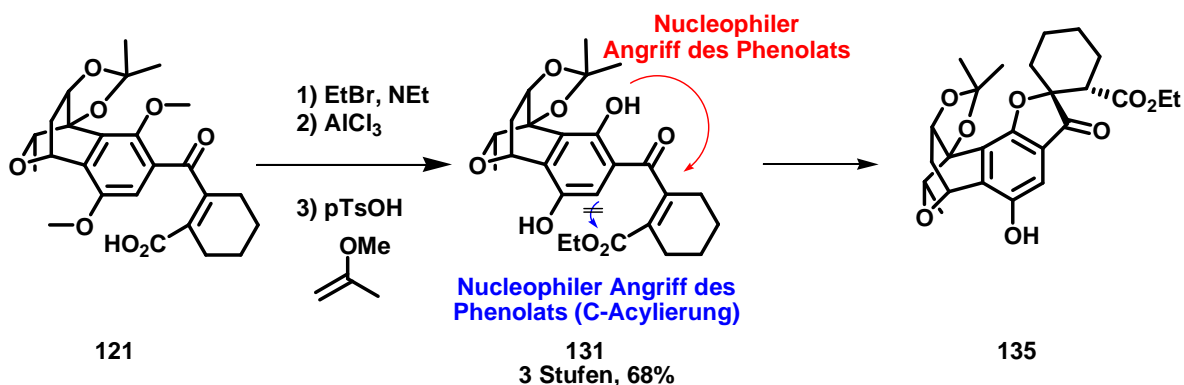
Eine alternativer Vorschlag zum Aufbau des B-Rings des Naturstoffes **23**, der von R. Bartholomäus untersucht wird, könnte eine Arin-Diels-Alder Reaktion mit dem Furan **169** als Dien darstellen (Schema 58).^[88] Durch anschließende Aromatisierung zum Phenol, Oxidation zum Hydrochinon und einer finalen Entschützung könnte Granaticin A **23** synthetisiert werden.



Schema 58 Mögliche Syntheseroute zum Aufbau von Granaticin A **23**

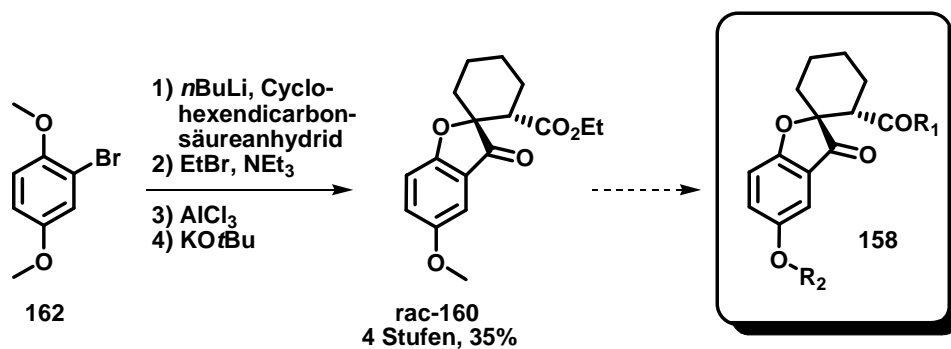
7.2 Synthese von Spiroverbindungen über eine Oxa-Michael-Addition

Bei Untersuchungen zum Aufbau des B-Rings am Testsystem wurde versucht, über eine Phenolat-Kondensation an die Ester-Funktion den intramolekularen Ringschluss zu realisieren (Schema 59). Ausgehend von der im Gleichgewicht liegenden Säure **121** wurde in drei Syntheseschritten erst die Säure-Funktion verestert, die Schutzgruppen gespalten und abschließend die Diol-Funktion zu **131** geschützt (3 Stufen, 68%). Durch Zugabe von KO^tBu und chelatisierenden, schwachen Lewissäuren sollte eine C-C-Bindungsknüpfung realisiert werden. Unerwartet trat hier eine Oxa-Michael-Addition an die Doppelbindung ein, wobei quantitativ die Spiro-Verbindung **135** erhalten wurde.



Schema 59 Synthese der Spiro-Verbindung **135** über eine Oxa-Michael-Addition

Diese simple Methode zum Aufbau einer Spiro-Verbindung wurde analog auf ein weniger komplexes Molekül übertragen, um dieses als Templat **158** in vier Synthesestufen zum Aufbau einer Bibliothek zugänglich zu machen (Schema 60). Erste Versuche zum stereoselektiven Aufbau des Spirozentrums unter Zugabe von chiralen Basen führte nicht zu der gewünschten Selektivität. Alternativ könnte auf der zweiten Stufe ein chiraler Ester hergestellt werden, um durch die stereochemische Information innerhalb des Moleküls oder durch Zugabe chiraler, koordinierender Lewisäuren stereoselektiv das Spirozentrum aufzubauen.



Schema 60 Synthese des Spiro-Templats

8. Vorbemerkungen zum experimentellen Teil

Allgemeine Bedingungen

Alle Lösungsmittel, auch für luft- oder feuchtigkeitsempfindliche Reaktionen, wurden je nach Bedarf gekauft und direkt in der Reaktion eingesetzt. Alle Reaktionen bei tiefen Temperaturen bzw. mit hydrolyse- oder sauerstoffempfindlichen Substanzen wurden in ausgeheizten Apparaturen unter Argon oder Stickstoff als Schutzgas durchgeführt. Es wurde eine Wechselhahnanlage mit der Drehschiebervakuumpumpe (*Vacuubrand RZ 16*, Enddruck ca. $5 \cdot 10^{-2}$ mbar) verwendet. Spritzen und Kanülen wurden vor Gebrauch mit dem Schutzgas gespült. Alle kommerziell erhältlichen Reagenzien wurden, soweit nicht anders angegeben, ohne vorherige Reinigung verwendet.

Reagenzien und Lösungsmittel

Allgemeine Lösungsmittel:

Aceton wurde in *p.a.* Qualität der Firma *Sigma-Aldrich* gekauft.

Acetonitril wurde in *HPLC grade* Qualität der Firma *Sigma-Aldrich* gekauft.

1,3-Dichlorbenzol wurde mit einer Reinheit von $\geq 99\%$ der Firma *Aldrich* gekauft.

Dichlormethan wurde in *p.a.* Qualität der Firma *Sigma-Aldrich* gekauft.

Ethanol wurde in *p.a.* Qualität der Firma *VWR* gekauft.

Ethylacetat wurde mit einer Reinheit von $\geq 99.5\%$ der Firma *Sigma-Aldrich* gekauft.

n-Heptan wurde mit einer Reinheit von $\geq 99\%$ der Firma *Carlo Erba* gekauft.

Methanol wurde in *HPLC grade* Qualität der Firma *Fisher Scientific* gekauft.

Polyphosphorsäure wurde selbst hergestellt. Phosphorpentoxid (164 g) wurde zusammen mit *o*-Phosphorsäure (180 g) für 3h bei 200 °C gerührt.

Pyridin wurde in *p.a.* Qualität der Firma *Sigma-Aldrich* gekauft.

Toluol wurde mit einer Reinheit von $\geq 99.3\%$ der Firma *Sigma-Aldrich* gekauft.

Triethylamin wurde mit einer Reinheit von 99.0% der Firma *Sigma-Aldrich* gekauft.

Wasser wurde durch einen Ionentauscher gereinigt.

Lösungsmittel für luft- oder feuchtigkeitsempfindliche Reaktionen:

Nitromethan wurde in *p.a.* Qualität über Molsieben ($\text{H}_2\text{O} \leq 0.01\%$) der Firma *Sigma-Aldrich* gekauft.

Tetrahydrofuran wurde in *p.a.* Qualität über Molsieben ($\text{H}_2\text{O} \leq 0.005\%$) der Firma *Sigma-Aldrich* gekauft.

Chromatographie

Dünnschichtchromatographie: Es wurden DC-Fertigplatten ALUGRAM®Xtra Kieselgel 60 auf Aluminiumfolie mit Fluoreszenzindikator F₂₅₄ der Firma *Macherey-Nagel* verwendet. Neben der Detektion der Fluoreszenzauslöschung mit einer UV-Lampe ($\lambda = 254$ nm) wurden die Chromatogramme durch Eintauchen in eine der folgenden Lösungen und anschließendes Erwärmen mit einem Heißluftfön angefärbt.

Anisaldehyd-Tauchlösung: 1 mL Anisaldehyd, 2 mL konzentrierte Schwefelsäure und 97 mL Essigsäure.

Cer(IV)-sulfat/Molybdätophosphorsäure: 10 g Ammoniummolybdat-Hexahydrat, 0.40 g Cer(IV)sulfat, 10 mL konzentrierte Schwefelsäure und 90 mL Wasser.

Kaliumpermanganat-Tauchlösung: 3.00 g Kaliumpermanganat, 20.00 g Natriumcarbonat, 240 mL Wasser, 5 mL 5% ige Natronlauge.

Flashchromatographie: Als stationäre Phase wurde Kieselgel 60 (Korngröße 0.04-0.063 mm) der Firma *Fluka Analytical* verwendet.

Handsäulen: Das Kieselgel wurde im Laufmittel suspendiert und feucht in die Säule gefüllt. Das Lösungsmittel wurde unter Druck bis zur Grenze des Kieselgels ablaufen gelassen. Druck wurde mit Hilfe eines Handblasebalgs aufgebaut. Das Rohprodukt wurde entweder in wenig Laufmittel gelöst oder auf Kieselgel absorbiert auf die Säule aufgetragen. Die Säulengröße, Kieselgelmenge und Fraktionsgröße wurde in Anlehnung an die Empfehlungen von W. C. Still *et al.* gewählt.^[89] Die verwendeten Lösungsmittel wurden ohne weitere Aufreinigungen direkt eingesetzt.

Automatisierte Säulenchromatographie: Automatisierte Trennungen wurden mit dem *IntelliFlash 280* von *Analogix* durchgeführt. Das Kieselgel wurde in wiederbefüllbare Säulen (4 g, 10 g, 25 g, 50 g, 250 g) der Firma *Biotage* gefüllt und mit dem Laufmittel gespült. Anschließend wurde das Rohprodukt in wenig Laufmittel oder auf Kieselgel absorbiert auf die Säule aufgetragen. Individuelle Parameter für das Trennproblem wurden über die Software des Gerätes eingegeben. Die Zusammensetzung des Eluenten kann während der Trennung an das Trennproblem angepasst werden. Die Software zeigt das Echtzeitdetektorsignal und die Zusammensetzung des Eluenten an. Wird eine bestimmte Signalintensität überschritten, beginnt das Gerät die Fraktion zu sammeln und zeigt diese farblich getrennt im Display an. Die verwendeten Lösungsmittel wurden ohne weitere Aufreinigungen direkt eingesetzt.

Physikalische Daten

Molekulare Massen, Dichten: Alle molekularen Massen sind in $\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$ in eckigen Klammern angegeben, für Flüssigkeiten und Lösungen ist ggf. zusätzlich die Dichte ρ in $\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$, abgetrennt durch ein Semikolon, angegeben.

Kernresonanzspektroskopie: Die NMR-Spektren wurden an einem DPX-400 oder einem DRX-500 Spektrometer der Firma *Bruker* bei Raumtemperatur gemessen. Die Messungen wurden in der NMR-Abteilung der Firma *AnalytiCon Discovery GmbH* in Potsdam von F. Voigt und S. Jakupovic durchgeführt. Als interner Standard für ^1H -NMR-Spektren dienten die Restprotonen des verwendeten deuterierten Lösungsmittels (CDCl_3 : $\delta = 7.26$ ppm, d_4 -MeOH: $\delta = 3.31$ ppm, d_6 -Aceton: $\delta = 2.05$ ppm). Die ^{13}C -NMR-Spektren wurden breitbandentkoppelt aufgenommen und auf das deuteriumgekoppelte Lösungsmittelsignal kalibriert (CDCl_3 : $\delta = 77.16$ ppm, d_4 -MeOH: $\delta = 49.00$ ppm, d_6 -Aceton: $\delta = 29.84$ ppm). Die chemischen Verschiebungen (δ) sind in ppm angegeben.

Zur Zuordnung der ^1H - und ^{13}C -Signale wurden 2D-Experimente durchgeführt (COSY, NOESY, HMQC, HMBC), wobei Standardpulssequenzen zum Einsatz kamen. Aufgelöste Multiplets wurden nach 1. Ordnung analysiert, wobei Kopplungskonstanten den ^1H -Spektren entnommen wurden. Multiplizitäten sind als: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, dd = Dublett von Dublett, dt = Dublett von Triplett, ddd = Dublett von Dublett von Dublett, br = breit angegeben. Bei nicht aufgelösten Multipletts erfolgt die Angabe der chemischen Verschiebung als Bereich (m), bei zentrosymmetrischen Multipletts (m_c) wird der Signalschwerpunkt angegeben. Bei direkter Folge gleichartiger ^{13}C -Signale wird die Zuordnung beim letzten Zahlenwert dieser Folge angegeben und gilt demnach gleichermaßen für alle vorausgehenden Zahlenwerte.

Infrarotspektroskopie: Die IR-Spektren wurden mit einem *IFS 200* Interferometer der Firma *Bruker* aufgenommen. Die Lage der Absorptionsbanden ist in Wellenzahlen (cm^{-1}) und die Intensitäten mit br (breit), s (stark), m (mittel), w (schwach) angegeben.

Massenspektroskopie: Die Aufnahmen der Massenspektren erfolgte mit einem *Finnigan LTQ-FT* der Firma *Thermo Fischer Science* (HR-ESI) oder einem *Qstar-Pulsar i* der Firma *Applied Biosystems* (HR-ESI) in der analytischen Abteilung des Fachbereichs Chemie der Philipps-Universität Marburg. Die Ionenmassen m/z sind in u angegeben.

LCMS: Reaktionskontrollen wurden mit den Geräten *API165*, *API150* und *API365* der Firma *AB Sciex* (UV, ELSD oder DAD-Detektor) in der analytischen Abteilung der Firma *AnalytiCon Discovery GmbH* durchgeführt.

Kurzgradient sauer: A: 5mM Ammoniumformiat + 0,1% Ameisensäure
 B: Methanol:Acetonitril (1:1) + Ammoniumhydrogencarbonat

Kurzgradient basisch: A: 5mM Ammoniumformiat + Ammoniak pH 10.4
 B: Methanol:Acetonitril (1:1) + Ammoniumhydrogencarbonat

HPLC: Trennungen mittels präparativer HPLC wurden mit dem Gerät *Hitachi L-7250* der Firma *Merck* (Säule: *Luna C8 (2)*, 150 • 10 mm, 5 μm Kieselgel; Fraktionssammler: *ADVANTEC SF-2120*, Detektor: *Hitachi L-7400*) in der analytischen Abteilung der Firma *AnalytiCon Discovery GmbH* durchgeführt.

Schmelzpunkte: Alle Schmelzpunkte wurden mit einem *Stuart SMP10* Heizmikroskop in einer einseitig offenen Kapillare bestimmt und wurden nicht korrigiert.

Einkristall-Röntgenstrukturanalysen: Einkristall-Röntgendiffraktogramme wurden in der Zentralen Abteilung für Kristallstrukturanalyse des Fachbereiches Chemie der Philipps-Universität Marburg von G. Geisler, R. Riedel und Dr. K. Harms an einem *IPDS2*-Diffraktometer der Firma *STOE* aufgenommen. Die Analyse der Reflexdaten wurde von Herrn Dr. K. Harms mit dem Programmpaket *SHELXL98* durchgeführt.

Carbonylierungen: Reaktionen mit CO-Gas wurden in einem beheizbaren Autoklaven (maximale Temp. 300 °C) der Firma *Roth* durchgeführt.

Mikrowelle: Reaktionen unter Verwendung von Mikrowellenstrahlung wurden in einer *Initiator* Labormikrowellenreaktor der Firma *Biotage* durchgeführt.

Ozonolyse: Ozonolysen wurden mit dem Ozon-Generator *OZ 503* der Firma *Fischer* durchgeführt. Dabei wurde über Phosphor(V)oxid getrockneter Sauerstoff verwendet (ca. 100 L/h).

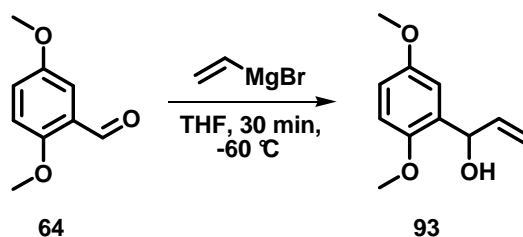
Sprache

Um eine spätere Publikation bislang unveröffentlichter Ergebnisse in den gängigen englischsprachigen Fachzeitschriften zu erleichtern, wurden die Versuchsbeschreibungen nach Absprache mit dem Promotionsausschuss in englischer Sprache verfasst.

9. Versuchsbeschreibungen

9.1 Synthese der A-Fragmentstruktur

1-(2',5'-Dimethoxyphenyl)prop-2-ene-1-ol **93**



2,5-Dimethoxybenzaldehyde 64 [M 166]	1.0 eq	301 mmol	50.00 g
Vinylmagnesium bromide [1M in THF]	1.1 eq	331 mmol	331 mL

2,5-Dimethoxybenzaldehyde **64** (50.00 g, 301 mmol) was dissolved in dry THF (150 mL). The solution was cooled to -60°C and 1 M vinylmagnesium bromide solution in THF (331 mL, 331 mmol) was added dropwise. After stirring for 30 minutes, the solution was allowed to warm to roomtemperature and was quenched with sat. aq. NH_4Cl (50 mL). After adding 1N HCl solution to pH 6, the resulting mixture was extracted with EtOAc (4×50 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried with Na_2SO_4 , filtered and the solvents were evaporated under reduced pressure to give the allylic alcohol **93** (57.9 g, 298 mmol, 99%) as colourless oil in sufficient purity for the next step. An analytical pure sample was obtained by column chromatography on silica gel (EtOAc/*n*-heptane, 1:4), which gives the product in the form of a colourless oil in 95% yield.

TLC: $R_f = 0.43$ (EtOAc/*n*-hexane, 1:2).

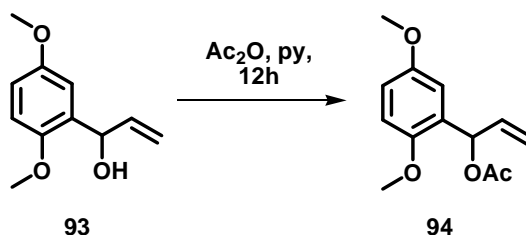
$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.80$ (s, 1H, OH), 3.77 (s, 3H, OMe), 3.82 (s, 3H, OMe), 5.17 (d, 1H, $J = 10.6$ Hz, H-3), 5.32 (d, 1H, $J = 17.2$ Hz, H-3), 5.37 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz, H-1), 6.11 (ddd, 1H, $J = 5.6, 10.6, 17.2$ Hz, H-2), 6.76-6.90 (m, 2H, $\text{H}_{\text{Ar}}\text{-3'}$, $\text{H}_{\text{Ar}}\text{-4'}$), 6.89 (d, 1H; $J = 3.0$ Hz, $\text{H}_{\text{Ar}}\text{-1'}$).

^{13}C -NMR: (125 MHz, CDCl_3): δ = 55.9 (OMe), 56.1 (OMe), 71.8 (C1), 112.0 ($\text{C}_{\text{Ar}}4'$), 113.2 ($\text{C}_{\text{Ar}}3'$), 113.7 (C3), 114.8 ($\text{C}_{\text{Ar}}6'$), 132.0 ($\text{C}_{\text{Ar}}1'$), 139.4 (C2), 151.1 ($\text{C}_{\text{Ar}}2'$), 154.0 ($\text{C}_{\text{Ar}}5'$).

IR: (film): 3418 (bw), 2941 (w), 2834 (w), 1610 (w), 1494 (w), 1464 (m), 1212 (s), 1042 (s), 921 (m), 806 (m), 710 (m), 479 (w) cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 217.0835; found: 217.0838.

1-(2',5'-Dimethoxyphenyl)allyl acetate **94**



Alcohol 93 [M 194]	1.0 eq	46.34 mmol	9.00 g
Ac_2O [M 102; ρ 1.08]	5.0 eq	231.68 mmol	21.9 mL

The alcohol **93** (9.00 g, 46.34 mmol) was dissolved in dry pyridine (25 mL). The solution was cooled to 0°C and acetic anhydride (21.9 mL, 231.68 mmol) was added dropwise. The cooling bath was removed and the mixture was stirred at room temperature overnight. The solution was poured into ice water and was extracted with EtOAc (3×100 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried with Na_2SO_4 , filtered and evaporated under reduced pressure to give the protected alcohol **94** (10.16 g, 43.00 mmol, 93%) as a yellow oil in sufficient purity for the next step. An analytical pure sample was obtained by column chromatography on silica gel (EtOAc/*n*-hexane, 1:6), which gives the product in the form of a yellow oil in 90% yield.

TLC: R_f = 0.28 (EtOAc/*n*-hexane, 1:6).

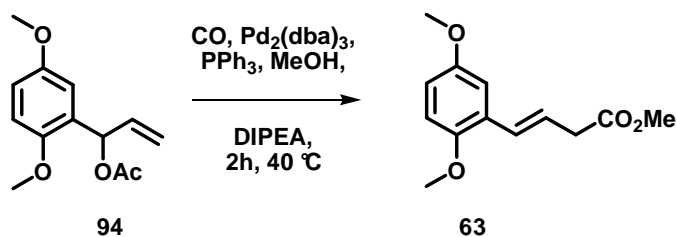
$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.12 (s, 3H, CH_3), 3.77 (s, 3H, OMe), 3.80 (s, 3H, OMe), 5.18 (d, 1H, J = 10.4 Hz, H-3), 5.24 (d, 1H, J = 17.2 Hz, H-3), 5.99 (ddd, 1H, J = 5.6, 10.6, 17.1 Hz, H-2), 6.62 (d, 1H, J = 5.5 Hz, H-1), 6.80-8.82 (m, 2H, $\text{H}_{\text{Ar-3'}}$, $\text{H}_{\text{Ar-6'}}$), 6.92 (d, 1H, J = 2.4 Hz, $\text{H}_{\text{Ar-4'}}$).

$^{13}\text{C-NMR}$: (125 MHz, CDCl_3): δ = 21.3 (CH_3), 55.9 (OMe), 56.4 (OMe), 70.7 (C1), 112.1 ($\text{C}_{\text{Ar6'}}$), 113.4 ($\text{C}_{\text{Ar3'}}$), 113.7 ($\text{C}_{\text{Ar4'}}$), 116.2 (C3), 128.8 ($\text{C}_{\text{Ar1'}}$), 135.9 (C2), 150.9 ($\text{C}_{\text{Ar2'}}$), 153.8 ($\text{C}_{\text{Ar5'}}$), 169.9 (COO).

IR: (film): 2998 (w), 2942 (w), 2835 (w), 1737 (m), 1498 (m), 1463 (w), 1370 (w), 1278 (w), 1213 (s), 1178 (m), 1091 (w), 1044 (m), 1021 (m), 976 (m), 806 (m), 714 (m), 609 (w), 482 (w) cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 259.0946; found: 259.0941.

(*E*)-Methyl-4-(2',5'-dimethoxyphenyl)but-3-enoate 63



Allyl acetate 94 [M 336]	1.00 eq	29.74 mmol	10.00 g
PPh_3 [M 262]	0.08 eq	2.49 mmol	652 mg
DIPEA [M 129; ρ 0.75]	1.03 eq	30.69 mmol	5.25 mL
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ [M 916]	0.02 eq	0.64 mmol	584 mg
NaBr [M 103]	0.25 eq	7.68 mmol	790 mg

Allyl acetate **94** (10.00 g, 29.74 mmol), PPh₃ (652 mg, 2.49 mmol), DIPEA (5.25 mL, 30.69 mmol), Pd₂(dba)₃ (584 mg, 0.64 mmol) and NaBr (790 mg, 7.68 mmol) were dissolved in methanol (160 mL). The mixture was stirred under an atmosphere of carbon monoxide (30 bars) in an autoclave at 50 °C for 2 h. The reaction mixture was cooled to room temperature and brine (50 mL) was added. The aqueous layer was extracted with EtOAc (4 × 100 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried with Na₂SO₄, filtered and evaporated under reduced pressure to give the ester **63** (9.92 g, 29.52 mmol, 99%) as a yellow oil in sufficient purity for the next step. An analytical pure sample was obtained by column chromatography on silica gel (pentane/EtOAc, 5:1), which gives the product in the form of a yellow oil in 76% yield.

TLC: R_f = 0.25 (EtOAc/*n*-hexane, 1:6).

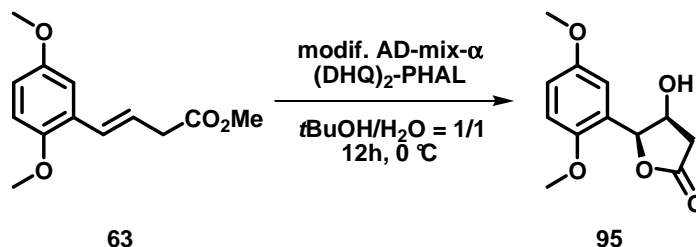
¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.28 (d, 2H, *J* = 6.1 Hz, H-2), 3.71 (s, 3H, COOCH₃), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.80 (s, 3H, OMe), 6.29 (t, 1H, *J* = 7.1 Hz, H-3), 6.76 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz, H-4), 6.77-6.81 (m, 2H, H_{Ar}-3', H_{Ar}-4'), 7.00 (d, 1H, *J* = 3.0 Hz, H_{Ar}-6').

¹³C-NMR: (125 MHz, CDCl₃): δ = 38.7 (C2), 52.0 (COOCH₃), 55.9 (OMe), 56.3 (OMe), 112.2 (C_{Ar}3'), 112.3 (C_{Ar}1'), 113.9 (C_{Ar}4'), 122.7 (C3), 126.8 (C_{Ar}1'), 128.2 (C4), 151.1 (C_{Ar}2'), 153.8 (C_{Ar}5'), 172.3 (COO).

IR: (film): 2999 (w), 2951 (w), 2834 (w), 1734 (s), 1494 (s), 1463 (m), 1433 (m), 1217 (s), 1159 (s), 1044 (s), 971 (m), 754 (m), 714 (m) cm⁻¹.

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₃H₁₆O₄ [M+Na]⁺: 259.0941; found: 259.0941.

¹H-NMR, ¹³C-NMR and IR data matched literature known data.^[90]

(4S,5S)-dihydro-4-hydroxy-5-(2',5'-dimethoxyphenyl)furan-2(3H)-one 95

Methyl ester 63 [M 236]	1.0 eq	42.32 mmol	10.00 g
NaHCO ₃ [M 84]	3.0 eq	127.0 mmol	10.66 g
Methanesulfonamide [M 95]	1.0 eq	42.32 mmol	4.02 g
AD-mix-α			58.00 g

AD-mix-α (58.00 g), NaHCO₃ (10.66 g, 127.00 mmol) and methanesulfonamide (4.02 g, 42.32 mmol) were dissolved in *tert*-butanol (200 mL) and water (200 mL). After the mixture was cooled to 0 °C, methyl ester **63** (10.00 g, 42.32 mmol) was added. The mixture was stirred for 12 h at 0 °C. After additional stirring at room temperature for 12 h, a sat. aq. sodium sulfite solution (50 ml) was added. The mixture was stirred for 1 h at room temperature and was extracted with EtOAc (5 × 100 mL). The combined organic layers were dried with Na₂SO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (*n*-heptane/EtOAc, 1:1 to 1:4) to afford the lactone **95** (8.78 g, 36.85 mmol, 87%) as a yellow solid.

TLC: $R_f = 0.25$ (EtOAc/*n*-hexane, 1:1).

MP: 60 °C.

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.66 (d, 1H, J = 17.6 Hz, H-3), 2.86 (dd, 1H, J = 5.4, 17.7 Hz, H-3), 3.05 (s, 1H, OH), 3.76 (s, 3H, OMe), 3.80 (s, 3H, OMe), 4.77-4.78 (m, 1H, H-4), 5.71 (d, 1H, J = 3.4 Hz, H-5), 6.78-6.91 (m, 2H, H_{Ar}-3', H_{Ar}-4'), 7.04 (d, 1H, J = 2.0 Hz, H_{Ar}-1').

^{13}C -NMR: (125 MHz, CDCl_3): δ = 38.3 (C3), 56.0 (OMe, OMe), 68.9 (C4), 82.0 (C5), 111.5 ($\text{C}_{\text{Ar}3'}$), 113.1 ($\text{C}_{\text{Ar}6'}$), 115.0 ($\text{C}_{\text{Ar}4'}$), 122.4 ($\text{C}_{\text{Ar}1'}$), 149.8 ($\text{C}_{\text{Ar}2'}$), 154.1 ($\text{C}_{\text{Ar}5'}$), 175.6 (COO).

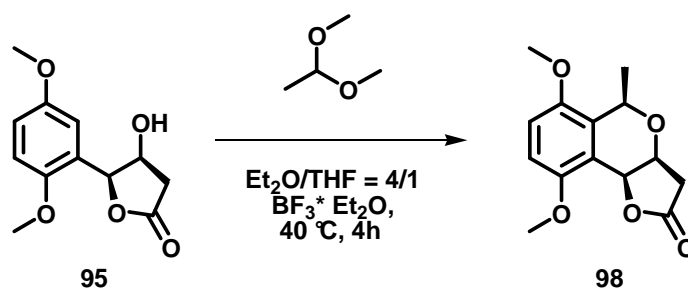
IR: (film): 3535 (bm), 2969 (w), 2942 (w), 2839 (w), 1763 (s), 1743 (s), 1497 (s), 1215 (s), 1160 (s), 1036 (s), 1015 (s), 885 (m), 815 (s), 699 (s) cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 261.0733; found: 261.0735.

OR: (c 1.05, CHCl_3 , 18 °C): $[\alpha]_{\text{D}} = +47.3$, $[\alpha]_{578} = +49.5$, $[\alpha]_{546} = +56.9$, $[\alpha]_{436} = +103.0$.

^1H -NMR, ^{13}C -NMR and IR data matched literature known data.^[90]

(3a*S*, 5*R*, 9b*S*)-6,9-dimethoxy-5-methyl-3,3a,5,9b-tetrahydro-2*H*-furo[3,2-*c*]isochromen-2-one **98**



Hydroxylacton 95 [M 238]	1.00 eq	12.61 mmol	3.00 g
$\text{BF}_3 \times \text{Et}_2\text{O}$ [M 142; ρ 1.13]	6.00 eq	75.63 mmol	9.53 mL
Acetaldehyde			
Dimethylacetal [M 90; ρ 0.85]	4.00 eq	50.44 mmol	5.33 mL

The hydroxylacton **95** (3.00 g, 12.61 mmol) was dissolved in a mixture of Et₂O/THF (4:1, 140 mL). After cooling to 0 °C, acetaldehyde dimethylacetal (5.33 mL, 50.44 mmol) and BF₃ × Et₂O (9.53 mL, 75.63 mmol) were added successively. The ice bath was removed and the mixture was stirred at 40 °C for 6 h. After completion, the reaction was cooled to 0 °C and a sat. aq. NaHCO₃ solution was added slowly for neutralisation (pH = 7). The aqueous layer was extracted with EtOAc (4 × 100 mL) and the combined organic layers were dried with Na₂SO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (*n*-heptane/EtOAc, 2:1 to 1:2) to afford the isochromenone **98** (2.94 g, 11.12 mmol, 88%) as a yellow solid.

TLC: R_f = 0.20 (EtOAc/*n*-hexane, 1:2).

MP: 131 °C.

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.57 (d, 3H, J = Hz, 5-CH₃), 2.69 (d, 1H, J = 17.2 Hz, H-3), 2.83 (dd, 1H, J = 4.4, 17.2 Hz, H-3), 3.77 (s, 3H, OMe), 3.83 (s, 3H, OMe), 4.28 (dd, 1H, J = 2.4, 4.2 Hz, H-3a), 4.84 (q, 1H, J = 6.2 Hz, H-5), 5.32 (d, 1H, J = 1.9 Hz, H-9b), 6.77 (d, 1H, J = 9.0 Hz, H_{Ar}-8), 6.87 (d, 1H, J = 9.0 Hz, H_{Ar}-7).

¹³C-NMR: (125 MHz, CDCl₃): δ = 21.3 (5-CH₃), 38.3 (C3), 55.7 (OMe), 56.2 (OMe), 69.8 (C5), 71.1 (C3a), 72.7 (C9b), 109.1 (C_{Ar}8), 112.5 (C_{Ar}7), 118.0 (C_{Ar}9a), 130.5 (C_{Ar}5a), 149.9 (C_{Ar}6), 152.9 (C_{Ar}9), 175.9 (COO).

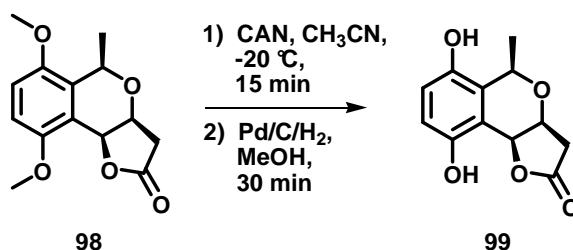
IR: (film): 2942 (w), 2842 (w), 1769 (s), 1597 (s), 1597 (w), 1486 (s), 1257 (s), 1155 (s), 1081 (s), 1064 (s), 981 (s), 967 (m), 898 (s), 826 (s), 716 (m), 501 (m), 566 (m) cm⁻¹.

HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₄H₁₆O₅ [M+Na]⁺: 287.0890; found: 287.0894.

OR: (c 1.02, CHCl₃, 18 °C): $[\alpha]_D$ = - 17.6 , $[\alpha]_{578}$ = -17.7, $[\alpha]_{546}$ = -17.9, $[\alpha]_{436}$ = -3.4.

¹H-NMR, ¹³C-NMR and IR data matched literature known data.^[90]

(3a*S*, 5*R*, 9b*S*)-6,9-dihydroxy-5-methyl-3,3a,5,9b-tetrahydro-2*H*-furo[3,2-*c*]isochromen-2-one **99**



Isochromenone 98 [M 264]	1.0 eq	11.35 mmol	3.00 g
CAN [M 548]	4.0 eq	45.40 mmol	24.90 g

Isochromenone **98** (3.00 g, 11.35 mmol) was dissolved in a mixture of CH₃CN and H₂O (1:1) (30 mL). CAN (24.90 g, 45.40 mmol) was added at –20 °C and the mixture was stirred at this temperature for 15 min. The reaction mixture was then poured into a mixture of brine (30 mL) and EtOAc (30 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (5 × 50 mL). The combined organic layers were dried with Na₂SO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The remaining solid was dissolved in EtOAc (50 mL) and filtered through a plug of celite. The remaining solution was stirred under an argon atmosphere and Pd/C (600 mg) was added. Under an atmosphere of hydrogen the mixture was stirred for 20 min and after completion of the reaction, it was filtered over a plug of celite again. The solvent was removed under reduced pressure and the remaining crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (*n*-heptane/EtOAc, 1:1 to 1:4) to afford the hydroquinone **99** (1.55 g, 6.58 mmol, 58 %) as a yellow solid.

TLC: R_f = 0.21 (EtOAc/*n*-hexane, 2:1).

MP: 192–194 °C.

¹H-NMR: (400 MHz, d₄MeOH): δ = 1.60 (d, 3H, J = 6.2 Hz, 5-CH₃), 2.55 (d, 1H, J = 17.2 Hz, H-3), 3.02 (dd, 1H, J = 4.5, 17.2 Hz, H-3), 4.32 (dd, 1H, J = 2.3, 4.3 Hz, H-3a), 4.82 (q, 1H, J = 6.3 Hz, H-5), 5.40 (d, 1H, J = 2.1 Hz, H-9b), 6.62 (d, 1H, J = 8.6 Hz, H-8), 6.69 (d, 1H, J = 8.7 Hz, H-7).

^{13}C -NMR: (125 MHz, d_4MeOH): δ = 21.3 (5- CH_3), 39.1 (C3), 71.2 (C3a), 72.8 (C5), 75.3 (C9b), 114.6 (C7), 117.2 (C8), 118.4 (C9a), 129.0 (C5a), 147.4 (C6), 151.1 (C9), 179.1 (COO).

IR: (film): 3333 (m), 2945 (w), 2850 (w), 1778 (s), 1491 (m), 1448 (m), 1329 (m), 1286 (m), 1205 (s), 1156 (s), 1032 (s), 916 (s), 827 (s), 696 (m), 461 (m) cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 259.0577; found: 259.0580.

OR: (c 1.01, MeOH, 18 °C): $[\alpha]_{\text{D}} = -46.7$, $[\alpha]_{578} = -47.5$, $[\alpha]_{546} = -51.6$, $[\alpha]_{436} = -58.9$.

(3a*S*,5*R*,7a*S*)-3,3a,5,7a-tetrahydro-5-methyl-2-oxo-2H-furo[3,2-*b*]pyran-6,7-dicarboxylic acid 100



Hydroxyquinone 99 [M 236]	1.0 eq	15.13 mmol	3.54 g
H_2O_2 [30%]			3.00 mL
Glacial acetic acid [M 60; p 1.05]	4.0 eq	60 mmol	3.00 mL

The hydroquinone **99** (3.54 g, 15.13 mmol) was dissolved in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ (4:1, 250 mL) and the solution was cooled to $-110\text{ }^\circ\text{C}$. At a constant temperature a mixture of ozone and oxygen was bubbled through the solution until a pale blue colour was observed. The generation of ozone was stopped and oxygen was bubbled through the solution for a further 15 min and then H_2O_2 (30%, 3 mL) and glacial acetic acid (3 mL) were added slowly. The cooling bath was removed and the reaction mixture was allowed to warm to room temperature slowly.

The solvents were removed under reduced pressure. The remaining crude product was dissolved in H₂O (1 mL) and was purified by solid phase extraction (Waters Sep-Pak® Vac 6cc, C18-1g, H₂O/CH₃CN, 1:0 to 9:1). After intensive drying at high vacuum, the remaining oil was evaporated in CH₂Cl₂ to afford the diacid **100** (3.11 g, 12.86 mmol, 85%) as a white solid.

TLC: $R_f = 0.23$ (EtOAc/MeOH/H₂O/CH₃CN, 4.5:1:1:1).

MP: 141-143 °C.

¹H-NMR: (400 MHz, d₄MeOH): $\delta = 1.37$ (d, 3H, $J = 6.7$ Hz, 5-CH₃), 2.54 (d, 1H, $J = 17.6$ Hz, H-3), 3.06 (dd, 1H, $J = 5.0, 17.7$ Hz, H-3), 4.41 (dd, 1H, $J = 2.8, 4.6$ Hz, H-3a), 4.50 (q, 1H, $J = 6.4$ Hz, H-5), 5.10 (s, 1H, H-7a).

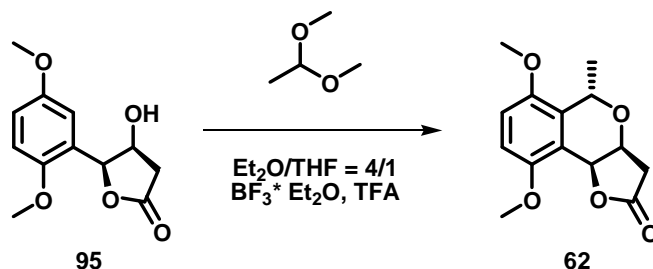
¹³C-NMR: (125 MHz, d₄MeOH): $\delta = 18.9$ (5-CH₃), 38.0 (C3), 71.4 (C5), 73.7 (C3a), 73.9 (C7a), 122.5 (C7), 153.1 (C6), 166.6 (COOH), 170.3 (COOH), 177.4 (COO).

IR: (film): 2920 (bm), 1774 (m), 1702 (s), 1633 (m), 1397 (m), 1250 (s), 1205 (m), 1157 (s), 1076 (m), 1044 (m), 993 (m), 908 (m), 869 (m), 690 (m), 636 (m) cm⁻¹.

HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₀H₁₀O₇ [M+Na]⁺: 265.0319; found: 265.0328.

OR: (c 1.06, MeOH, 22 °C): $[\alpha]_D = -0.6$, $[\alpha]_{578} = -8.4$, $[\alpha]_{546} = -19.33$, $[\alpha]_{436} = -25.2$.

(3a*S*,5*S*, 9b*S*)-6,9-dimethoxy-5-methyl-3,3a,5,9b-tetrahydro-2*H*-furo[3,2-*c*]isochromen-2-one **62**



Hydroxylactone 95 [M 238]	1.0 eq	8.40 mmol	2.00 g
BF ₃ × Et ₂ O [M 142; ρ 1.13]	12.00 eq	100.90 mmol	12.66 mL
Acetaldehyde dimethylacetal [M 90; ρ 0.85]	4.00 eq	32.11 mmol	3.40 mL

The hydroxylactone **95** (2.00 g, 8.40 mmol) and acetaldehyde dimethylacetal (3.40 mL, 32.11 mmol) were dissolved in THF (10 mL). The mixture was cannulated to a solution of BF₃ × Et₂O (12.66 mL, 100.9 mmol) in TFA (100 mL) at 80 °C. After stirring for 1 min the mixture was cooled to 0° C and sat. aq. NaHCO₃ was added slowly for neutralisation (pH = 7). The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 100 mL) and the combined organic layers were dried with Na₂SO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography on silica (*n*-heptane/EtOAc, 2:1 to 1:2) to afford the isochromenone **62** (912 mg, 3.45 mmol, dr = 14:1, 41%) as a yellow solid.

TLC: R_f = 0.20 (EtOAc/*n*-hexane, 1:2).

MP: 127 °C.

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.46 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz, 5-CH₃), 2.65 (d, 1H, *J* = 17.5 Hz, H-3), 2.92 (dd, 1H, *J* = 5.0, 17.5 Hz, H-3), 3.79 (s, 3H, OMe), 3.84 (s, 3H, OMe), 4.69 (dd, 1H, *J* = 2.9, 4.9 Hz, H-3a), 5.15 (q, 1H, *J* = 6.7 Hz, H-5), 5.33 (d, 1H, *J* = 2.8 Hz, H-9b), 6.77 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz, H_{Ar}-8), 6.84 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz, H_{Ar}-7).

^{13}C -NMR: (125 MHz, CDCl_3): δ = 18.6 (5- CH_3), 37.8 (C-3), 55.8 (OMe), 56.3 (OMe), 66.1 (C5), 67.5 (C3a), 71.6 (C9b), 109.2 ($\text{C}_{\text{Ar}8}$), 111.6 ($\text{C}_{\text{Ar}7}$), 117.1 ($\text{C}_{\text{Ar}9\text{a}}$), 130.3 ($\text{C}_{\text{Ar}5\text{a}}$), 148.8 ($\text{C}_{\text{Ar}6}$), 152.8 ($\text{C}_{\text{Ar}9}$), 175.6 (COO).

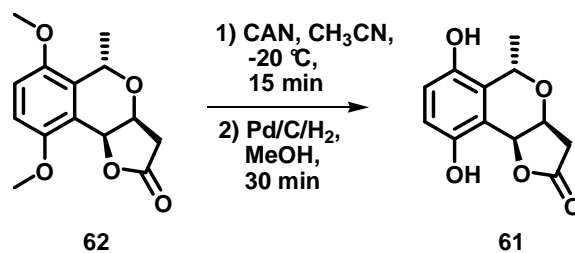
IR: (film): 2988 (w), 2937 (w), 1772 (s), 1605 (w), 1288 (s), 1258 (s), 1197 (m), 1152 (s), 1072 (s), 983 (m), 968 (m), 905 (m), 799 (s), 713 (m) cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 287.0890; found: 287.0889.

OR: (c 1.05, CHCl_3 , 18 °C): $[\alpha]_{\text{D}}$ = - 135.9 , $[\alpha]_{578}$ = -142.4, $[\alpha]_{546}$ = -163.2.

^1H -NMR, ^{13}C -NMR and IR data matched literature known data.^[90]

(3a*S*,5*S*,9b*S*)-6,9-dihydroxy-5-methyl-3,3a,5,9b-tetrahydro-2*H*-furo[3,2-*c*]isochromen-2-one 61



Isochromenone 62 [M 264]	1.0 eq	3.44 mmol	910 mg
CAN [M 548]	4.0 eq	13.77 mmol	7.55 g

The isochromenone **62** (910 mg, 3.44 mmol) was dissolved in a mixture of CH_3CN and H_2O (1/1, 40 mL). CAN (7.55 g, 13.77 mmol) was added at $-20\text{ }^\circ\text{C}$ and the mixture was stirred at this temperature for 15 min. The mixture was quenched with brine. The aqueous layer was extracted with EtOAc ($5 \times 50\text{ mL}$) and the combined organic layers were dried with Na_2SO_4 , filtered and evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in EtOAc (200 mL) again and filtered through a plug of celite.

The remaining solution was stirred under an argon atmosphere and Pd/C (182 mg) was added. Under an atmosphere of hydrogen, the mixture was stirred for 20 min and filtered over a plug of celite again. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel (*n*-heptane/EtOAc, 1:1 to 1:4) to afford the hydroquinone **61** (481 mg, 2.04 mmol, 59%) as a yellow solid.

TLC: $R_f = 0.21$ (EtOAc/*n*-hexane, 2:1).

MP: 181-183 °C.

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, d_4MeOH): $\delta = 1.48$ (d, 3H, $J = 6.7$ Hz, 5- CH_3), 2.49 (d, 1H, $J = 17.5$ Hz, H-3), 3.09 (dd, 1H, $J = 5.0, 17.5$ Hz, H-3), 4.75 (dd, 1H, $J = 2.7, 4.6$ Hz, H-3a), 5.07 (q, 1H, $J = 6.6$ Hz, H-5), 5.40 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz, H-9b), 6.61 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz, $\text{H}_{\text{Ar-8}}$), 6.66 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz, $\text{H}_{\text{Ar-7}}$).

$^{13}\text{C-NMR}$: (125 MHz, d_4MeOH): $\delta = 18.6$ (5- CH_3), 38.6 (C3), 67.6 (C3a), 69.0 (C5), 74.2 (C9b), 114.6 (C7), 116.2 (C9a), 117.4 (C8), 128.9 (C5a), 146.3 (C6), 150.8 (C9), 178.8 (COO).

IR: (film): 3349 (bm), 2978 (w), 2931 (w), 1744 (s), 1492 (s), 1278 (s), 1256 (s), 1206 (s), 1154 (s), 1088 (s), 1029 (s), 976 (m), 913 (s), 816 (m), 715 (m) cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 259.0577; found: 259.0587.

OR: (c 1.03, MeOH, 18 °C): $[\alpha]_{\text{D}} = -160.8$, $[\alpha]_{578} = -168.0$, $[\alpha]_{546} = -191.3$.

(3a*S*,5*S*,7a*S*)-3,3a,5,7a-tetrahydro-5-methyl-2-oxo-2H-furo[3,2-*b*]pyran-6,7-dicarboxylic acid **101**



Hydroquinone 61 [M 236]	1.0 eq	2.04 mmol	481 mg
H ₂ O ₂ [30%]			0.40 mL
Glacial acetic acid [M 60; p 1.05]	3.4 eq	7.00 mmol	0.40 mL

The hydroquinone **61** (481 mg, 2.04 mmol) was dissolved in CH₂Cl₂/DMF (4:1, 25 mL), cooled to –110 °C and freshly generated O₃ (200 L/h, 0.75 A) was bubbled through the solution until the mixture was green. To remove the remaining O₃, oxygen was bubbled through the reaction mixture until the colour turned yellow, then H₂O₂ (30%, 0.4 mL) and glacial acetic acid (0.4 mL, 7.00 mmol) were added. After the addition, the reaction was allowed to warm to room temperature slowly and the solvents were removed under reduced pressure. The remaining crude material was dissolved in H₂O (0.5 mL) and was purified by solid phase extraction (Waters Sep-Pak® Vac 6cc, C18-1g, H₂O/CH₃CN, 1:0 to 9:1). After intensive drying under high vacuum, the remaining oil was evaporated with CH₂Cl₂ to afford the diacid **101** (405 mg, 1.67 mmol, 82%) as a white solid.

TLC: R_f = 0.14 (EtOAc/MeOH/H₂O/CH₃CN, 4.5:1:1:1).

MP: 111 -113 °C.

¹H-NMR: (500 MHz, d₄MeOH): δ = 1.39 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz, 5-CH₃), 2.50 (d, 1H, *J* = 17.8 Hz, C-3), 3.08 (dd, 1H, *J* = 5.3, 17.8 Hz, H-3), 4.64 (dd, 1H, *J* = 3.2, 5.1 Hz, C-3a), 4.74 (q, 1H, *J* = 6.8 Hz, H-5), 5.12 (d, 1H, *J* = 3.0 Hz, H-7a).

^{13}C -NMR: (125 MHz, d_4MeOH): δ = 17.0 (5- CH_3), 37.7 (C3), 67.9 (C3a), 70.9 (C5), 73.7 (C7a), 125.1 (C7), 150.2 (C6), 167.4 (COOH), 169.8 (COOH), 177.2 (COO).

IR: (film): 3180 (bm), 2940 (bm), 1709 (s), 1205 (m), 1155 (m), 1084 (w), 1065 (w), 991 (w), 731 (w), 688 (w) cm^{-1} .

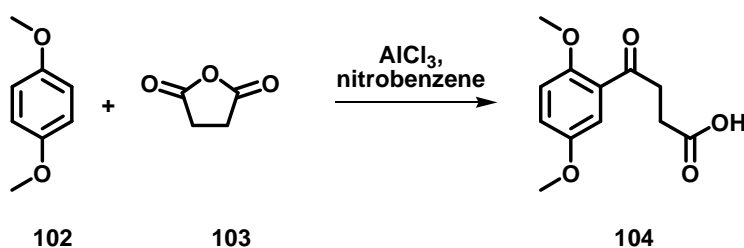
HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 265.0319; found: 265.0319.

OR: (c 1.68, MeOH, 22 °C): $[\alpha]_{\text{D}}$ = + 0.7, $[\alpha]_{578}$ = + 8.6, $[\alpha]_{546}$ = + 20.0, $[\alpha]_{436}$ = + 24.7.

9.2 Synthese des CD-Fragments des Naturstoffes

9.2.1 Synthese des Bromtetralons

4-(2',5'-Dimethoxyphenyl)-4-oxobutyrac acid **104**



<i>p</i> -Dimethoxybenzene 102 [M 138]	1.0 eq	144.7 mmol	20.00 g
Succinic anhydride 103 [M 100]	1.1 eq	159.9 mmol	15.90 g
Aluminium chloride [M 133]	2.2 eq	337.9 mmol	42.40 g

To a solution of AlCl_3 (42.40 g, 337.9 mmol) in nitrobenzene (250 mL) were added succinic anhydride **103** (15.90 g, 159.20 mmol) and *p*-dimethoxybenzene **102** (20.00 g, 144.70 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature over night and was then finally poured into a mixture of ice/HCl. The organic layer was separated and extracted with 10% aq. solution of NaHCO_3 (4 × 250 mL). The water layer was acidified to pH = 1 at 0 °C with HCl and the solid was filtered. The remaining solid was crystallised in EtOAc/*n*-hexane to give the acid **104** (26.69 g, 119.3 mmol, 82 %) in the form of a yellow solid.

TLC: $R_f = 0.34$ (EtOAc/*n*-hexane, 1:2).

MP: 99 °C.

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.75 (t, 2H, J = 6.5 Hz, H-2), 3.35 (t, 2H, J = 6.5 Hz, H-3), 3.79 (s, 3H, 5'-OMe), 3.88 (s, 3H, 2'-OMe), 6.91 (d, 1H, J = 9.0 Hz, H_{Ar}-3'), 7.04 (dd, 1H, J = 3.2, 9.0 Hz, H_{Ar}-4'), 7.34 (d, 1H, J = 3.2 Hz, H_{Ar}-6').

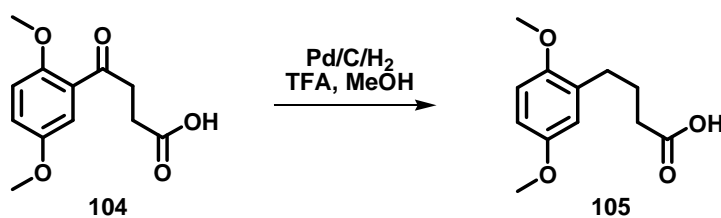
¹³C-NMR: (125 MHz, CDCl₃): δ = 28.6 (C2), 38.5 (C3), 55.8 (OMe), 56.1 (OMe), 113.1 (C_{Ar}6'), 113.7 (C_{Ar}3'), 120.7 (C_{Ar}4'), 127.0 (C_{Ar}1'), 153.2 (C_{Ar}2'), 153.6 (C_{Ar}5'), 178.8 (C1), 199.1 (C4).

IR: (film): 2968 (w), 2915 (w), 1687 (s), 1655 (m), 1497 (s), 1407 (m), 1257 (s), 1220 (s), 1161 (s), 1041 (m), 810 (m) cm⁻¹.

HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₂H₁₄O₅ [M]⁺: 238.0841; found: 238.0811.

¹H-NMR, ¹³C-NMR and IR data matched literature known data.^[91]

4-(2',5'-Dimethoxyphenyl)butyric acid **105**



Acid 104 [M 238]	1.0 eq	129.74 mmol	30.01 g
Palladium on activated charcoal			12.40 g
TFA [M 114; ρ 1.48]	0.6 eq	77.94 mmol	6.00 mL

The acid **104** (30.01 g, 129.74 mmol) was dissolved in MeOH (400 mL) at room temperature and TFA (6 mL, 77.94 mmol) was added slowly. Under an atmosphere of nitrogen, palladium on activated charcoal (6.20 g) was added and the suspension was stirred under an atmosphere of hydrogen overnight. After 12 h palladium on activated charcoal (6.20 g) was added again under an atmosphere of nitrogen and stirred for 12 h under an atmosphere of hydrogen.

The solution was filtered over celite and the solvent was removed at reduced pressure. The remaining solid was dissolved in a 10% aq. NaOH solution (75 ml) and stirred at room temperature for 2 h. The aqueous layer was acidified to pH = 1 with HCl and was extracted with EtOAc (6 × 250 ml). The combined organic layers were washed with brine, dried with Na₂SO₄ and the solvent was removed under reduced pressure to give the acid **105** (24.83 g, 110.73 mmol, 85%) as a yellow solid in sufficient purity for the next step. An analytical pure sample was obtained by column chromatography on silica gel (EtOAc/*n*-hexane, 1:4), affording the product in the form of a yellow oil in 80% yield.

TLC: $R_f = 0.44$ (EtOAc/*n*-hexane, 1:2).

MP: 59-60 °C.

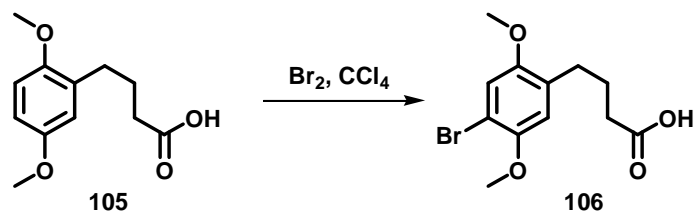
¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.93$ (p, 2H, $J = 7.5$ Hz, H-3), 2.38 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, H-2), 2.65 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, H-4), 3.76 (s, 3H, OMe), 3.77 (s, 3H, OMe), 6.69-6.78 (m, 3 H, H_{Ar}-3', H_{Ar}-4', H_{Ar}-6').

¹³C-NMR: (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 24.8$ (C3), 29.4 (C4), 33.3 (C2), 55.8 (OMe), 55.8 (OMe), 111.2 (C_{Ar}3', C_{Ar}4'), 116.4 (C_{Ar}6'), 130.4 (C_{Ar}1'), 151.5 (C_{Ar}2'), 153.4 (C_{Ar}5'), 179.2 (C1).

IR: (film): 2945 (w), 2909 (w), 2835 (w), 1705 (s), 1494 (m), 1461 (m), 1218 (s), 1202 (s), 1021 (m), 931 (m), 714 (m) cm⁻¹.

HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₂H₁₆O₄ [M]⁺: 224.1049; found: 224.1021.

¹H-NMR, ¹³C-NMR and IR data matched literature known data.^[91]

4-(4'-Brom-2',5'-Dimethoxyphenyl)butyric acid **106**

Acid 105 [M 224]	1.0 eq	91.40 mmol	20.50 g
Bromine [M 160]	1.0 eq	91.40 mmol	14.60 g

The acid **105** (20.50 g, 91.40 mmol) was dissolved in CCl_4 (150 mL) and the solution was cooled to 0 °C. Bromine (14.60 g, 91.40 mmol) was added slowly via syringe. The mixture was allowed to warm to room temperature and was stirred for an additional 2 h with an open lid. A 1M aq. HCl solution (50 mL) was added, the organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2×50 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried with Na_2SO_4 and the solvent removed under reduced pressure. The remaining solid was crystallised in CH_2Cl_2 to give the bromo acid **106** (25.2 g, 83.1 mmol, 91%) in the form of a colourless solid.

TLC: $R_f = 0.45$ (EtOAc/*n*-hexane, 1:1).

MP: 97-98 °C.

^1H -NMR: (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.90$ (p, 2H, $J = 7.6$ Hz, H-3), 2.36 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz, H-2), 2.62 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz, H-4), 3.76 (s, 3H, OMe), 3.83 (s, 3H, OMe), 6.71 (s, 1H, $\text{H}_{\text{Ar}}\text{-6'}$), 7.00 (s, 1H, $\text{H}_{\text{Ar}}\text{-3'}$).

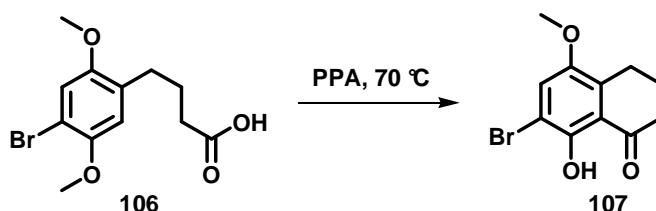
^{13}C -NMR: (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 24.6$ (C3), 29.4 (C4), 33.1 (C2), 56.9 (OMe), 56.0 (OMe), 108.8 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{4'}$), 114.7 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{6'}$), 115.9 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{3'}$), 129.6 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{1'}$), 149.8 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{2'}$), 152.6 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{5'}$), 178.3 (C1).

IR: (film): 2991 (w), 2941 (w), 2897 (w), 2840 (w), 1699 (s), 1455 (m), 1202 (s), 1039 (s), 929 (m), 802 (m), 715 (m) cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrO}_4$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 325.0051; found: 325.0046.

$^1\text{H-NMR}$, MP and IR data matched literature known data.^[57b]

7-Bromo-3,4-dihydro-8-hydroxy-5-methoxynaphthalene-1(2H)-one **107**



Bromo acid 106 [M 303]	1.0 eq	91.40 mmol	20.50 g
PPA			143.00 g

Selfmade PPA (143 g) was heated at 70 °C and the bromo acid **106** (5.50 g, 18.14 mmol) was added as a solid. The solution was heated for 16 h at constant temperature. After cooling to room temperature, ice was added and the mixture was stirred vigorously for an additional 2 h. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (5×150 mL). The combined organic layers were washed with 10% aq. NaHCO_3 solution and dried with Na_2SO_4 . The remaining crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/*n*-hexane, 1:9) to give the 5-methoxynaphthalenone **107** (4.12 g, 15.20 mmol, 84%) in the form of a yellow solid.

TLC: R_f = 0.66 (EtOAc/*n*-hexane, 1:2).

MP: 95-96°C.

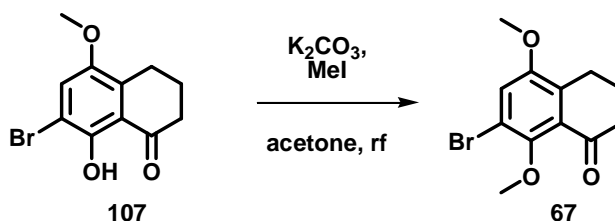
$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, CDCl_3): δ = 2.08 (p, 2H, J = 6.4 Hz, H-3), 2.69 (t, 2H, J = 6.6 Hz, H-2), 2.84 (t, 2H, J = 6.2 Hz, H-4), 3.80 (s, 3H, OMe), 7.28 (s, 1H, $\text{H}_{\text{Ar-6}}$), 12.54 (s, 1H, OH).

^{13}C -NMR: (125 MHz, CDCl_3): δ = 22.2 (C3), 23.1 (C4), 38.9 (C2), 56.6 (OMe), 107.5 ($\text{C}_{\text{Ar}7}$), 117.8 ($\text{C}_{\text{Ar}6}$), 122.8 ($\text{C}_{\text{Ar}8\text{a}}$), 132.9 ($\text{C}_{\text{Ar}4\text{a}}$), 149.0 ($\text{C}_{\text{Ar}8}$), 153.0 ($\text{C}_{\text{Ar}5}$), 205.1 (C-1).

IR: (film): 2961 (w), 2941 (w), 1633 (m), 1444 (m), 1175 (m), 1019 (m), 772 (s), 564 (s) cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BrO}_3$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 292.9789; found: 292.9786.

7-Bromo-3,4-dihydro-5,8-dimethoxy-2H-naphthalene-1-one **67**



5-methoxynaphthalenone 107 [M 271]	1.0 eq	5.38 mmol	1.46 g
K_2CO_3 [M 138]	10.0 eq	53.82 mmol	7.44 g
MeI [M 142]	3.0 eq	16.15 mmol	2.29 g

5-methoxynaphthalenone **107** (1.46 g, 5.38 mmol) was dissolved in dry acetone (40 mL). K_2CO_3 (7.44 g, 53.82 mmol) and MeI (2.29 g, 16.15 mmol) were added at room temperature and the solution was refluxed for 12 h. The solvents were removed under reduced pressure and the residue was taken up in EtOAc (100 mL) and was filtered over a plug of silica. The solvent was removed under reduced pressure to give the bromo tetralone **67** (1.49 g, 5.20 mmol, 97%) as a yellow solid in sufficient purity for the next step. An analytical pure sample was obtained by column chromatography on silica gel (EtOAc/*n*-hexane, 1:9), affording the product in the form of a yellow solid in 95% yield.

TLC: R_f = 0.38 (EtOAc/*n*-hexane, 1:9).

MP: 89 °C.

^1H -NMR: (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.05 (p, 2H, J = 6.4 Hz, H-3), 2.59 (t, 2H, J = 6.4 Hz, H-2), 2.79 (t, 2H, J = 6.4 Hz, H-4), 3.81 (s, 6H, $2 \times \text{OMe}$), 7.16 (s, 1H, $\text{H}_{\text{Ar-6}}$).

^{13}C -NMR: (125 MHz, CDCl_3): δ = 21.9 (C3), 23.4 (C4), 40.4 (C2), 56.0 (OMe), 61.5 (OMe), 116.8 (C_{Ar7}), 118.6 (C_{Ar6}), 128.0 (C_{Ar8a}), 134.0 (C_{Ar4a}), 150.5 (C_{Ar8}), 153.3 (C_{Ar5}), 196.9 (C1).

IR: (film): 2949 (w), 2873 (w), 1693 (m), 1677 (s), 1565 (m), 1465 (m), 1266 (s), 1027 (s), 839 (m), 770 (m), 556 (m) cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrO}_3$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 306.9946; found: 306.9941.

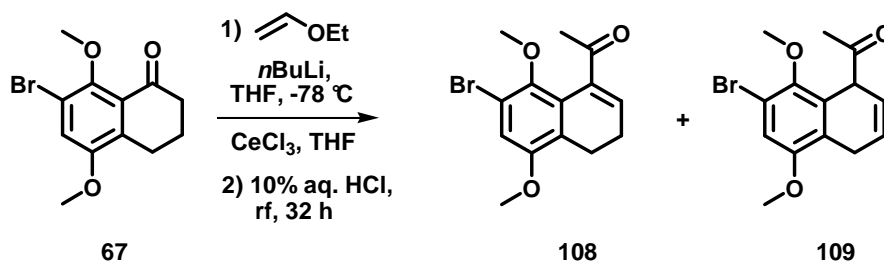
^1H -NMR, MP and IR data matched literature known data.^[57b]

9.2.2 Synthese des CD-Bausteins

1-(7-Bromo-5,8-methoxy-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)ethanone **108**

and

1-(7-Bromo-5,8-methoxy-1,4-dihydronaphthalen-1-yl)ethanone **109**



Bromo tetralone 67 [M 285]	1.0 eq	21.74 mmol	6.20 g
Ethyl vinyl ether [M 72]	18.7 eq	405.6 mmol	29.26 g
$t\text{BuLi}$ [1.7 M in heptane]	14.0 eq	304.4 mmol	179 mL
CeCl_3 [M 247]	9.33 eq	202.8 mmol	50.00 g

Ethyl vinyl ether (29.26 g, 405.6 mmol) was dissolved in dry THF (100 mL) under an atmosphere of argon. The solution was cooled to -78°C and $t\text{BuLi}$ (179 mL, 304.4 mmol) was added. The yellow mixture was stirred for 1 h at 0°C until a colourless solution was observed. The reaction mixture was poured into a suspension of CeCl_3 (50.00 g, 202.8 mmol) in dry THF (150 mL) at -78°C , which was stirred for 12 h under an atmosphere of argon before. Finally, the bromo tetralone **67** (6.20 g, 21.74 mmol) in dry THF (50 mL) was added to the suspension and was stirred for 2 h at -78°C . The reaction was stopped by adding H_2O (50 mL) and was stirred for 10 min at room temperature, filtered and washed with EtOAc (3×200 mL). The organic layer was washed with 5% aq. HCl solution, dried with Na_2SO_4 and the solvents were removed under reduced pressure. The remaining oil was dissolved in EtOAc (10 mL) and a 10% aq. HCl solution (180 mL) was added. The mixture was heated to reflux for 36 h and was cooled to room temperature. The aqueous layer was extracted with EtOAc (5×100 mL) and the combined organic layers were washed with NaHCO_3 solution, dried with Na_2SO_4 and the solvents were removed under reduced pressure.

The remaining crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/*n*-hexane, 1:9) to give an isomeric mixture, which could then be separated by crystallisation (EtOAc/*n*-heptane) to give the enone **108** (5.89 g, 18.92 mmol, 87%) in the form of colourless crystals.

Analytical Data for 1-(7-Bromo-5,8-methoxy-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)ethanone 108

TLC: $R_f = 0.76$ (EtOAc/*n*-hexane, 1:1).

MP: 128-129 °C.

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.23$ (s, 3H, COCH₃), 2.26 (dd, 2H, $J = 4.9$, 7.8 Hz, H-3), 2.67 (t, 2H, $J = 7.8$ Hz, H-4), 3.54 (s, 3H, 8-OMe), 3.81 (s, 3H, 5-OMe), 6.43 (t, 1H, $J = 4.9$ Hz, H-2), 7.01 (s, 1H, H_{Ar}-6).

¹³C-NMR: (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 20.6$ (C4), 22.1 (COCH₃), 28.8 (C3), 56.2 (5-OMe), 61.8 (8-OMe), 114.5 (C_{Ar}7), 115.4 (C_{Ar}6), 126.0 (C_{Ar}4a), 128.2 (C_{Ar}8a), 133.3 (C2), 140.3 (C1), 146.8 (C_{Ar}8), 153.2 (C_{Ar}5), 202.7 (COCH₃).

IR: (film): 2959 (w), 2937 (w), 2894 (w), 2826 (w), 1682 (s), 1612 (w), 1458 (m), 1403 (s), 1212 (s), 977 (m), 824 (s), 761 (s), 657 (m) cm⁻¹.

HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₄H₁₅BrO₃ [M+ Na]⁺: 333.0102; found: 333.0097.

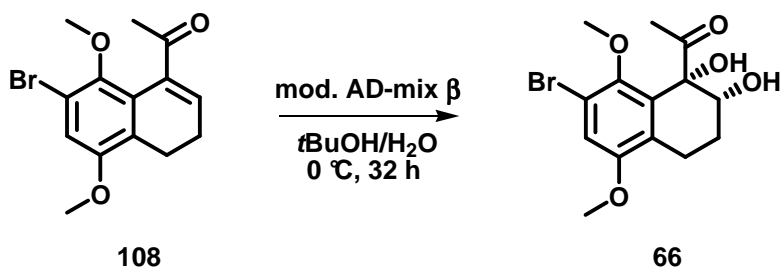
Analytical Data for 1-(7-Bromo-5,8-methoxy-1,4-dihydronaphthalen-1-yl)ethanone 109

TLC: $R_f = 0.76$ [EtOAc/*n*-heptane, 1:1].

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.02$ (s, 3H, COCH₃), 3.15-3.38 (m, 2H, H-4), 3.37 (s, 3H, OMe), 3.80 (s, 3H, OMe), 4.47-4.48 (m, 1H, H-1), 5.78-5.81 (m, 1H, H-3), 6.07-6.11 (m, 1H, H-2), 6.94 (s, 1H, H_{Ar}-6).

The β,γ -enone **109** could be isomerised into the enone **108** by adding CH_2Cl_2 and DBU (4 eq) under an atmosphere of argon. The solution was stirred at 40 °C overnight. H_2O was added to the solution and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3×50 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried with Na_2SO_4 and the solvents were removed under reduced pressure. The crude product was dissolved in a mixture of EtOAc/heptane and cooled to 0 °C to give the solid enone **108**.

1'-((1*S*, 2*R*)-7-Bromo-1,2-dihydroxy-5,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)ethanone 66



Enone 108 [M 311]	1.0 eq	9.46 mmol	2.94 g
(DHQD) ₂ Pyr [M 881]	0.1 eq	0.95 mmol	837 mg
K ₃ Fe(CN) ₆ [M 329]	3.0 eq	28.40 mmol	9.35 g
NaHCO ₃ [M 84]	3.0 eq	28.40 mmol	2.39 g
K ₂ CO ₃ [M 138]	3.0 eq	28.40 mmol	3.93 g
Methanesulfonamide [M 95]	1.0 eq	9.46 mmol	900 mg
K ₂ OsO ₄ × 2 H ₂ O [M 368]	0.01 eq	0.10 mmol	35 mg

To a stirred solution of the enone **108** (2.94 g, 9.46 mmol) in H_2O (90 mL) and $t\text{BuOH}$ (90 mL) was added (DHQD)₂Pyr (837 mg, 0.95 mmol), K₃Fe(CN)₆ (9.35 g, 28.40 mmol), NaHCO₃ (2.39 g, 28.40 mmol), K₂CO₃ (3.93 g, 28.40 mmol), methanesulfonamide (900 mg, 9.46 mmol) and K₂OsO₄ × 2 H₂O (35 mg, 0.10 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 3 days at a constant temperature. After completion of the reaction, NaHSO₄ (10 mg) and H_2O (50 mL) were added. The aqueous layer was extracted with EtOAc (5×100 mL) and the combined organic layers were washed with an aq. NaHCO₃ solution, dried with Na_2SO_4 and the solvents were removed under reduced pressure.

The remaining crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/*n*-hexane, 0:1 to 1:1) to give the diol **66** (13.14 g, 9.08 mmol, 96%, 76% ee) in the form of a colourless solid. The diol **66** was crystallised in EtOAc/*n*-heptane to afford the racemic compound as colourless crystals (628,4 mg, 1.82 mmol, 19%) and the enantiomeric pure compound in the filtrate (2.47 g, 7.16 mmol, 79%, 95% ee).

TLC: $R_f = 0.31$ (EtOAc/*n*-hexane, 1:1).

MP: (-)-**66**: 67-69 °C *rac*-**66**: 159-160 °C.

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.93-2.08 (m, 2H, H-3), 2.13 (s, 3H, COCH₃), 2.53 (ddd, 1H, $J = 6.6, 12.4, 18.4$ Hz, H-4), 2.99 (ddd, 1H, $J = 1.5, 5.6, 18.2$ Hz, H-4), 3.68 (s, 3H, 8-OMe), 3.81 (s, 3H, 5-OMe), 3.89 (dd, 1H, $J = 3.0, 12.1$ Hz, H-2), 4.95 (s, 1H, OH), 6.99 (s, 1H, H_{Ar}-6).

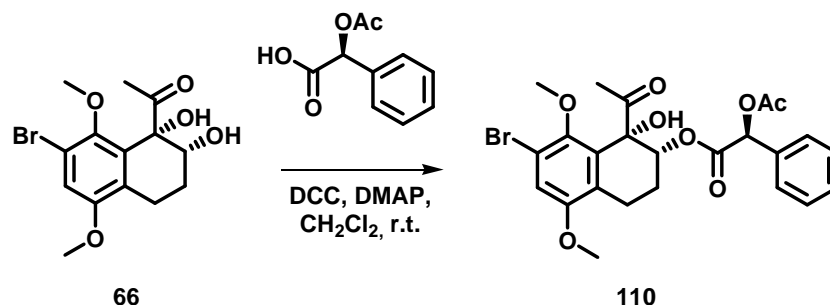
¹³C-NMR: (125 MHz, CDCl₃): δ = 23.1 (C4), 23.4 (COCH₃), 26.2 (C3), 56.0 (5-OMe), 61.6 (8-OMe), 71.2 (C2), 78.8 (C1), 114.4 (C_{Ar}7), 115.0 (C_{Ar}6), 127.5 (C_{Ar}4a), 132.2 (C_{Ar}8a), 148.5 (C_{Ar}8), 154.0 (C_{Ar}5), 206.8 (COCH₃).

IR: (film): 3411 (m), 2940 (w), 2839 (w), 1710 (s), 1577 (m), 1466 (m), 1229 (s), 1056 (s), 1017 (s), 952 (s), 907 (s), 768 (m), 704 (m) cm⁻¹.

HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₄H₁₈BrO₅ [M+ Na]⁺: 367.0157; found: 367.0152.

OR: (c 1.03, CHCl₃, 24 °C) $[\alpha]_D = + 0.24$, $[\alpha]_{578} = + 0.1$, $[\alpha]_{546} = - 0.9$, $[\alpha]_{436} = - 13.3$, $[\alpha]_{365} = - 52.8$.

(1*R*, 2*R*)-1-Acetyl-7-bromo-1-hydroxy-5,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl (2`*S*)-(acetyloxy)(phenyl)acetate **110**



Diol 66 [M 345]	1.00 eq	0.07 mmol	25.3 mg
(<i>S</i>)-(+)- α -Acetoxy-phenylacetic acid [M 194]	1.20 eq	0.09 mmol	17.1 mg
DMAP [M 122]	0.12 eq	0.01 mmol	1.02 mg
DCC [M 206]	1.20 eq	0.09 mmol	18.2 mg

The Diol **66** (25.3 mg, 0.07 mmol) was dissolved in CH₂Cl₂ (5 mL). (*S*)-(+)- α -acetoxyphenylacetic acid (17.1 mg, 0.09 mmol) and catalytic amounts of DMAP (~ 1 mg, 0.12 mmol) were added. The solution was cooled to 0 °C with an ice bath and DCC (18.2 mg, 0.09 mmol) was added portionwise. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and was stirred for 14 h. The solid urea was filtered over silica and washed with EtOAc (2 \times 10 mL) and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was crystallised in EtOAc/*n*-heptane at -4 °C to give the ester **110** (35.4 mg, 0.07 mmol, 79%) in the form of a colourless solid.

TLC: R_f = 0.56 (EtOAc/*n*-hexane, 1:1).

MP: (+)-**110**: 186 °C.

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.81-1.86 (m, 1H, H-3), 2.07 (s, 3H, COCH₃), 2.10 (dd, 1H, J = 6.1, 12.8 Hz, H-3) 2.18 (s, 3H, COOCH₃), 2.56 (ddd, 1H, J = 6.4, 12.2, 18.6 Hz, H-4), 2.95 (dd, 1H, J = 4.9, 18.3 Hz, H-4), 3.66 (s, 3H, 8-OMe), 3.78 (s, 3H, 5-OMe), 4.71 (s, 1H, OH), 5.17 (dd, 1H, J = 3.7, 12.2 Hz, H-2), 5.81 (s, 1H, H-2'), 6.99 (s, 1H, H_{Ar}-6), 7.40-7.46 (m, 5H, H_{Ar}-2', H_{Ar}-3', H_{Ar}-4', H_{Ar}-5', H_{Ar}-6').

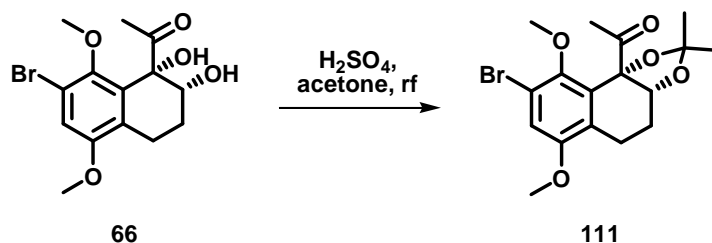
¹³C-NMR: (125 MHz, CDCl₃): δ = 20.7 (COOCH₃), 21.9 (C3), 22.7 (C4), 23.4 (COCH₃), 56.0 (5-OMe), 61.7 (8-OMe), 74.1 (C2'), 74.7 (C2), 77.7 (C1), 114.7 (C_{Ar}7), 115.1 (C_{Ar}6), 126.8 (C_{Ar}4a), 127.7 (C_{Ar}4''), 129.0 (C_{Ar}3'', C_{Ar}5'), 129.5 (C_{Ar}2'', C_{Ar}6''), 131.8 (C_{Ar}8a), 133.4 (C1''), 148.2 (C_{Ar}8), 154.0 (C_{Ar}5), 168.4 (COO), 170.4 (COOCH₃), 204.9 (CO).

IR: (film): 3492 (w), 2940 (w), 1754 (m), 1736 (m), 1720 (m), 1216 (s), 1040 (m), 739 (m) cm⁻¹.

HRMS (ESI): m/z calcd for C₂₄H₂₅BrO₈ [M+ Na]⁺: 543.0631; found: 543.0629.

OR: (c 1.00, CHCl₃, 23 °C) $[\alpha]_D$ = + 73.7, $[\alpha]_{578}$ = + 76.7, $[\alpha]_{546}$ = + 87.7, $[\alpha]_{436}$ = + 151.1, $[\alpha]_{365}$ = + 227.5.

1-[(3a*R*, 9b*S*)-8-Bromo-6,9-dimethoxy-2,2-dimethyl-4,5-dihydronaphtho[1,2-*d*][1,3]dioxol-9b(3a*H*)-yl]ethanone **111**



Diol 66 [M 345]	1.00 eq	3.01 mmol	1.04 g
H ₂ SO ₄ [M 98; ρ 1.84]	0.1 × 10 ⁻³ eq	0.38 μmol	0.02 mL

The diol **66** (1.04 g, 3.01 mmol) was dissolved in dry acetone (15 mL) and catalytic amounts of conc. sulphuric acid (0.02 mL, 0.38 μmol) were added dropwise. The solution was heated under reflux (80 °C) for 3 h. After cooling to r.t., a sat. aq., NaHCO₃ solution (50 mL) was added. The aqueous layer was extracted with EtOAc (5 × 30 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried with Na₂SO₄ and the solvents were removed under reduced pressure. The remaining crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/*n*-hexane, 1:4) to give the deprotected diol **111** (1.12 g, 2.91 mmol, 97%) in the form of a colourless solid.

TLC: $R_f = 0.81$ (EtOAc/*n*-hexane, 1:1).

MP: (-)-**111**: 122 °C *rac*-**111**: 168-170 °C.

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.13 (s, 3H, 2-CH₃), 1.55 (s, 3H, 2-CH₃), 1.79-1.86 (m, 1H, H-4), 2.23 (d, 1H, *J* = 14.0 Hz, H-4), 2.46 (s, 3H, COCH₃), 2.51-2.58 (m, 1H, H-5), 2.80 (dd, 1H, *J* = 3.7, 17.1 Hz, H-5), 3.78 (s, 3H, 9-OMe), 3.86 (s, 3H, 6-OMe), 4.20 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz, H-3a), 6.91 (s, 1H, H_{Ar}-7).

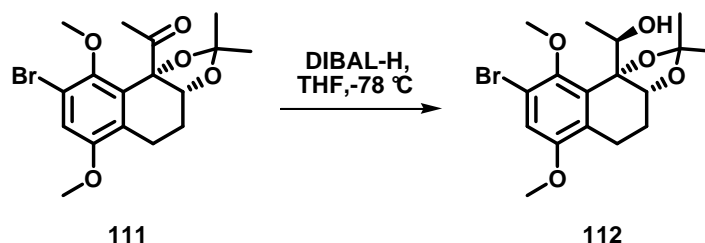
^{13}C -NMR: (125 MHz, CDCl_3): δ = 16.7 (C5), 23.2 (C4), 25.6 (COCH_3), 27.1 (2- CH_3), 27.7 (2- CH_3), 56.0 (6-OMe), 61.6 (9-OMe), 74.7 (C3a), 85.6 (C9b), 110.3 (C2), 113.5 ($\text{C}_{\text{Ar}8}$), 114.3 ($\text{C}_{\text{Ar}7}$), 127.3 ($\text{C}_{\text{Ar}5\text{a}}$), 133.7 ($\text{C}_{\text{Ar}9\text{a}}$), 149.2 ($\text{C}_{\text{Ar}9}$), 153.0 ($\text{C}_{\text{Ar}6}$), 209.5 (COCH_3).

IR: (film): 2979 (w), 2940 (w), 1713 (m), 1579 (w), 1463 (m), 1225 (s), 1080 (s), 1018 (m), 653 (m) cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{BrO}_5$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$: 407.0470; found: 407.0473.

OR: (c 1.00, CHCl_3 , 24 °C) $[\alpha]_{\text{D}} = -136.2$, $[\alpha]_{578} = -145.9$, $[\alpha]_{546} = -178.2$, $[\alpha]_{436} = -390.05$, $[\alpha]_{365} = -757.3$.

(1'*R*)-1-[(3a*R*,9b*R*)-8-Bromo-6,9-dimethoxy-2,2-dimethyl-4,5-dihydronaphtho[1,2-*d*][1,3]dioxol-9b(3a*H*)-yl)ethanol **112**



Ketone 111 [M 385]	1.0 eq	3.63 mmol	1.40 g
DIBAL-H [1M in heptane]	15.0 eq	54.40 mmol	54.40 mL

Under an atmosphere of nitrogen, the ketone **111** (1.40 g, 3.63 mmol) was dissolved in dry THF (80 mL). The solution was cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and DIBAL-H (54.40 mL, 54.40 mmol) was added via syringe, keeping the temperature below $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. The mixture was stirred for 1 h at constant temperature. The reaction was stopped by adding H_2O (5 mL) with vigorous stirring at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. The ice bath was removed and the reaction mixture was allowed to warm to room temperature. The solid was filtered and washed with EtOAc ($5 \times 20\text{ mL}$).

The solvent of the filtrate was removed under reduced pressure to give the alcohol **112** (1.36 g, 3.52 mmol, 97%) as a colourless solid in sufficient purity for the next step. An analytical pure sample was obtained by column chromatography on silica gel (EtOAc/*n*-hexane, 1:4), affording the product in the form of a yellow solid in 93% yield.

TLC: $R_f = 0.36$ (EtOAc/*n*-hexane, 1:4).

MP: (+)-**112**: 92-93 °C *rac*-**112**: 137 °C.

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.91 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz, CHOH-CH₃), 1.12 (s, 3H, 2-CH₃), 1.47 (s, 3H, 2-CH₃), 1.83-1.91 (m, 1H, H-4), 2.26-1.31 (m, 1H, H-4), 2.55 (m, 1H, H-5), 2.84 (dd, 1H, $J = 4.6, 17.2$ Hz, H-5), 3.78 (s, 3H, 9-OMe), 3.82 (s, 3H, 6-OMe), 4.64 (s, 1H, H-3a), 4.97 (q, 1H, $J = 7.1$ Hz, H-1'), 6.95 (s, 1H, H_{Ar}-7).

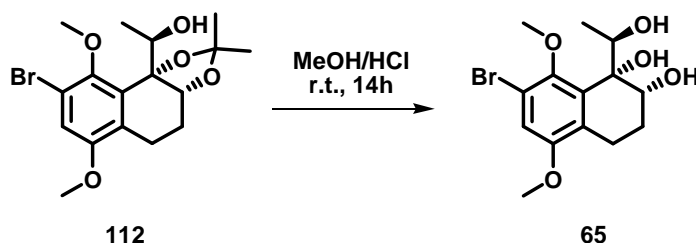
¹³C-NMR: (125 MHz, CDCl₃): δ = 17.4 (CHOH-CH₃, C5), 24.1 (C4), 27.4 (2-CH₃), 28.2 (2-CH₃), 55.9 (6-OMe), 62.0 (9-OMe), 66.8 (C1'), 71.5 (C3a), 84.3 (C9b), 108.0 (C2), 114.2 (C_{Ar}8), 115.6 (C_{Ar}7), 127.4 (C_{Ar}5a), 132.4 (C_{Ar}9a), 150.7 (C_{Ar}9), 153.0 (C_{Ar}6).

IR: (film): 3482 (w), 2983 (m), 2938 (m), 1574 (w), 1463 (s), 1394 (m), 1253 (s), 1226 (s), 1207 (s), 857 (w) cm⁻¹.

HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₇H₂₃BrO₅ [M+ Na]⁺: 409.0627; found: 409.0623.

OR: (c 1.09, CHCl₃, 24 °C): $[\alpha]_D = +49.8$, $[\alpha]_{578} = +43.9$, $[\alpha]_{546} = +24.4$, $[\alpha]_{436} = -94.5$, $[\alpha]_{365} = -261.6$.

(1*R*,2*R*)-7-Bromo-1[(1'*R*)-1-hydroxyethyl]-5,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-1,2-diol **65**



Alcohol 112 [M 387]	1.00 eq	1.97 mmol	679 mg
10% MeOH/HCl solution			15 mL

The alcohol **112** (679 mg, 1.97 mmol) was dissolved in a solution of 10% MeOH/HCl (15 mL) and was stirred for 14 h at room temperature. A saturated aq. NaHCO₃ solution (50 mL) was added slowly to the reaction mixture at 0 °C. The aqueous layer was extracted with EtOAc (5 × 50 mL), the combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried with Na₂SO₄ and the solvents were removed under reduced pressure. The remaining crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/*n*-heptane, 0:1 to 1:1) to give the triol **65** (565 mg, 1.69 mmol, 86%) in the form of a colourless solid.

TLC: $R_f = 0.30$ (EtOAc/*n*-heptane, 1:1).

MP: (+)-**65**: 124-125 °C *rac*-**65**: 119-122 °C.

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.99 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz, CH₃), 1.25 (br s, 1H, OH), 1.81-1.95 (m, 2H, H-3), 2.43 (ddd, 1H, $J = 6.3, 8.3, 18.2$ Hz, H-4), 2.87 (dt, 1H, $J = 6.1, 18.2$ Hz, H-4), 3.78 (s, 3H, 5-OMe), 3.94 (s, 3H, 8-OMe), 4.19 (dd, 1H, $J = 3.5, 8.6$ Hz, H-2), 4.78 (q, 1H, $J = 6.6$ Hz, H-1'), 6.95 (s, 1H, H_{Ar}-6).

¹³C-NMR: (125 MHz, CDCl₃): δ = 18.5 (CH₃), 21.2 (C4), 25.0 (C3), 55.9 (5-OMe), 62.5 (8-OMe), 69.2 (C2), 73.8 (C1'), 76.8 (C1), 114.1 (C_{Ar}6), 115.2 (C_{Ar}7), 127.6 (C_{Ar}4a), 133.5 (C_{Ar}8a), 150.5 (C_{Ar}8), 153.4 (C_{Ar}5).

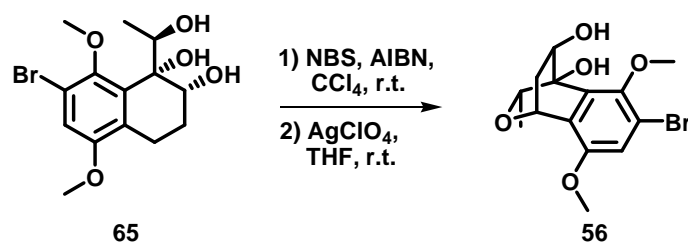
IR: (film): 3364 (m), 2936 (w), 2837 (w), 1573 (w), 1461 (m), 1422 (m), 1223 (s), 959 (s), 890 (m), 819 (m), 711 (m) cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{BrO}_5$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 369.0314; found: 369.0314.

OR: (c 1.06, CHCl_3 , 24 °C): $[\alpha]_{\text{D}} = +373.9$, $[\alpha]_{578} = +375.6$, $[\alpha]_{546} = +381.2$, $[\alpha]_{436} = +422.2$, $[\alpha]_{365} = +503.9$.

$^1\text{H-NMR}$ and IR data matched literature known data.^[53]

(1*R*,3*R*,4*S*,9*R*)-6-Bromo-5,8-dimethoxy-9-methyl-2,3-dihydro-1,4-(epoxymethano)naphthalene-3,4(1*H*)-diol 56



Triol 65 [M 347]	1.00 eq	2.39 mmol	828 mg
NBS [M 178]	1.20 eq	2.87 mmol	510 mg
AIBN [M 164]	0.01 eq	0.03 mmol	5 mg
AgClO_4 [M 207]	1.00 eq	2.39 mmol	495 mg

Under an atmosphere of nitrogen, the triol **65** (828 mg, 2.39 mmol) was dissolved in dry CCl_4 (30 mL) and NBS (510 mg, 2.87 mmol) and catalytic amounts of AIBN (5 mg, 0.03 mmol) were added. The solution was heated under reflux for 45 min. The solution was cooled to 0 °C and was washed with a 1% aq. NaHSO_3 solution (20 mL) and brine (20 mL). The aqueous phases were extracted with CH_2Cl_2 (2×20 mL). The combined organic phases were dried with Na_2SO_4 and the solvents were removed under reduced pressure. The crude product was dissolved in dry THF (10 mL) and dry AgClO_4 (495 mg, 2.39 mmol) was added at room temperature under an atmosphere of nitrogen. The reaction was quenched after 15 min by adding brine (20 mL) and the aqueous phase was extracted with EtOAc (4×20 mL).

The combined organic phases were dried with Na₂SO₄ and the solvents were removed under reduced pressure. The remaining crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/*n*-heptane, 1:2) to give the oxa-bicyclus **56** (722 mg, 2.09 mmol, 87%) in the form of a colourless solid.

TLC: R_f = 0.37 (EtOAc/*n*-heptane, 1:1).

MP: (-)-**56**: 62 °C *rac*-**56**: 63-64 °C.

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.85 (d, 3H, *J* = 6.1 Hz, 9-CH₃), 1.43 (dt, 1H, *J* = 1.8, 1.9, 14.5 Hz, H_{endo}-2), 2.69 (ddd, 1H, *J* = 3.8, 8.7, 14.3 Hz, H_{exo}-2), 3.76 (q, 1H, *J* = 6.01 Hz, H-9), 3.79 (s, 3H, 8-OMe), 3.93 (s, 3H, 5-OMe), 4.00 (dd, 1H, *J* = 2.3, 8.8 Hz, H-3), 5.12 (dd, 1H, *J* = 1.8, 3.8 Hz, H-1), 7.03 (s, 1H, H_{Ar}-7).

¹³C-NMR: (125 MHz, CDCl₃): δ = 16.7 (9-CH₃), 37.1 (C2), 56.1 (8-OMe), 62.7 (C1), 63.3 (5-OMe), 70.7 (C3), 72.5 (C9), 79.5 (C4), 114.9 (C_{Ar}7), 116.3 (C_{Ar}6), 127.5 (C_{Ar}8a), 128.4 (C_{Ar}4a), 149.3 (C_{Ar}5), 149.9 (C_{Ar}8).

IR: (film): 3448 (m), 2970 (w), 2933 (w), 2887 (w), 1582 (w), 1474 (m), 1220 (m), 1039 (s), 813(m), 749 (m) cm⁻¹.

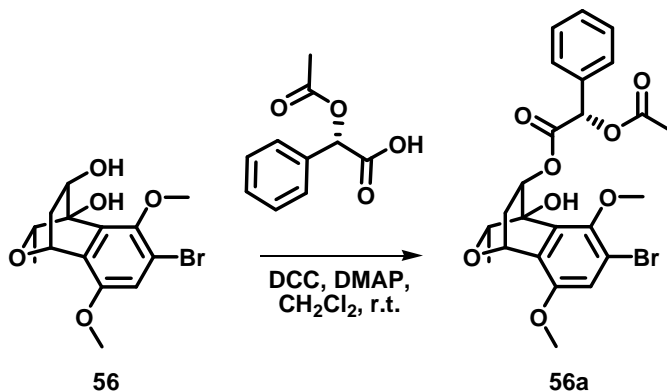
HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₄H₁₇BrO₅ [M+ Na]⁺: 367.0157; found: 367.0153.

OR: (c 0.95, CHCl₃, 24 °C): [α]_D = - 168.4 , [α]₅₇₈ = - 159.8, [α]₅₄₆ = - 158.5, [α]₄₃₆ = - 169.18, [α]₃₆₅ = - 170.6.

¹H-NMR and IR data matched literature known data.^[53]

(1*R*,3*R*,4*S*,9*R*,2`*S*)-6-Bromo-4-hydroxy-5,8-dimethoxy-9-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-(epoxymethano)naphthalen-3-yl-(acetyloxy)(phenyl)acetate

56a



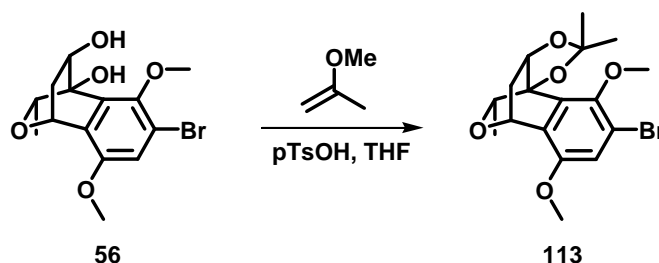
Diol 56 [M 345]	1.00 eq	0.12 mmol	41.0 mg
(<i>S</i>)-(+)- α -Acetoxy-phenylacetic acid [M 194]	1.40 eq	0.17 mmol	33.9 mg
DMAP [M 122]	0.10 eq	0.01 mmol	1.0 mg
DCC [M 206]	1.40 eq	0.17 mmol	34.4 mg

The diol **56** (41.0 mg, 0.12 mmol) was dissolved in CH₂Cl₂ (5 mL). (*S*)-(+)- α -acetoxy phenylacetic acid (33.9 mg, 0.17 mmol) and catalytic amounts of DMAP (1.0 mg, 0.01 mmol) were added. The solution was cooled to 0 °C with an ice bath and DCC (34.4 mg, 0.17 mmol) was added portionwise. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and was stirred for 14 h. The solid urea was filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The remaining crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/*n*-heptane, 1:9) to give the ester **56a** (61.3 mg, 0.12 mmol, 98%) in the form of a yellow oil.

TLC: R_f = 0.71 (EtOAc/*n*-hexane, 1:1).

- $^1\text{H-NMR}$:** (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.90 (d, 3H, J = 6.1 Hz, 9- CH_3), 1.16 (d, 1H, J = 15.2 Hz, $\text{H}_{\text{endo-2}}$), 1.99 (s, 3H, COOCH_3), 2.72 (ddd, 1H, J = 3.5, 8.3, 14.9 Hz, $\text{H}_{\text{exo-2}}$), 3.76 (s, 3H, 8-OMe), 3.88 (q, 1H, J = 6.2 Hz, H-9), 3.95 (s, 3H, 5-OMe), 5.03-5.05 (m, 2H, H-1, H-3), 5.42 (s, 1H, OH), 5.74 (s, 1H, H-2'), 7.01 (s, 1H, $\text{H}_{\text{Ar}7}$), 7.20-7.28 (m, 5H, $\text{H}_{\text{Ar-2''}}$, $\text{H}_{\text{Ar-3''}}$, $\text{H}_{\text{Ar-4''}}$, $\text{H}_{\text{Ar-5''}}$, $\text{H}_{\text{Ar-6''}}$).
- $^{13}\text{C-NMR}$:** (125 MHz, CDCl_3): δ = 16.8 (9- CH_3), 20.5 (COOCH_3), 36.6 (C2), 56.1 (8-OMe), 62.4 (C1), 63.1 (5-OMe), 72.1 (C9), 74.6 (C2'), 74.8 (C3), 76.8 (C4), 114.8 ($\text{C}_{\text{Ar}7}$), 116.5 ($\text{C}_{\text{Ar}6}$), 127.3 ($\text{C}_{\text{Ar}8\text{a}}$), 127.4 ($\text{C}_{\text{Ar}2''}$, $\text{C}_{\text{Ar}6''}$), 128.5 ($\text{C}_{\text{Ar}4\text{a}}$), 128.8 ($\text{C}_{\text{Ar}3''}$, $\text{C}_{\text{Ar}5''}$), 129.1 ($\text{C}_{\text{Ar}4''}$), 133.4 ($\text{C}_{\text{Ar}1''}$), 148.9 ($\text{C}_{\text{Ar}5}$), 149.8 ($\text{C}_{\text{Ar}8}$), 168.2 (COO), 170.3 (COO CH_3).
- IR:** (film): 3497 (w), 2973 (w), 2936 (w), 1739 (s), 1476 (m), 1217 (s), 1041 (s), 738 (m) cm^{-1} .
- HRMS (ESI):** m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{BrO}_8$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 543.0631; found: 543.0630.
- OR:** (c 1.00, CHCl_3 , 24 °C): $[\alpha]_{\text{D}} = + 7.5$, $[\alpha]_{578} = + 7.9$, $[\alpha]_{546} = + 9.0$, $[\alpha]_{436} = + 13.0$, $[\alpha]_{365} = + 13.4$.

(3a*R*, 5*S*, 9b*R*,10*R*)-8-Bromo-6,9-dimethoxy-2,2,10-trimethyl-4,5-dihydro-3a*H*-5,9b-(epoxymethano)naphtho[1,2-*d*][1,3]dioxole 113



Diol 56 [M 345]	1.00 eq	1.37 mmol	474 mg
pTsOH [M 190]	0.03 eq	0.04 mmol	7.10 mg
2-methoxypropene [M 72]	3.50 eq	4.81 mmol	347 mg

Under an argon atmosphere, the diol **56** (474 mg, 1.37 mmol) and pTsOH (7.10 mg, 0.04 mmol) were dissolved in dry THF (20 mL). The solution was cooled to 0 °C and 2-methoxypropene (347 mg, 4.81 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 12 h, then the solution was treated with a sat. aq. NaHCO₃ solution (50 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (4 × 20 mL) and the combined organic phases were washed with brine and dried with Na₂SO₄. The solvents were removed under reduced pressure. The remaining crude product was purified by chromatography on silica gel (EtOAc/*n*-heptane, 1:9) to give the bromide **113** (477 mg, 1.24 mmol, 91%) in the form of a colourless solid.

TLC: $R_f = 0.69$ (EtOAc-*n*-heptane, 1:1).

MP: (+)-**113**: 50-52 °C *rac*-**113**: 141-143 °C.

¹H-NMR: (400 MHz, d₄MeOH): $\delta = 0.74$ (d, 3H, $J = 6.6$ Hz, 10-CH₃), 1.38 (dd, 1H, $J = 6.3, 12.9$ Hz, H_{endo}-4), 1.52 (s, 3H, 2-CH₃), 1.56 (s, 3H, 2-CH₃), 2.69 (ddd, 1H, $J = 5.1, 9.1, 14.2$ Hz, H_{exo}-4), 3.73 (s, 3H, 6-OMe), 3.81 (s, 3H, 9-OMe), 4.00 (q, 1H, $J = 6.4$ Hz, H-10), 4.30 (dd, 1H, $J = 6.1, 9.1$ Hz, H-3a), 5.19 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz, H-5), 7.20 (s, 1H, H_{Ar}-7).

^{13}C -NMR: (125 MHz, d_4MeOH): δ = 18.9 (10- CH_3), 27.0 (2- CH_3), 27.0 (2- CH_3), 34.2 (C4), 56.7 (6-OMe), 62.0 (9-OMe), 65.4 (C5), 78.2 (C3a), 78.6 (C10), 83.6 (C9b), 115.3 (C2), 115.9 ($\text{C}_{\text{Ar}7}$), 119.9 ($\text{C}_{\text{Ar}8}$), 129.3 ($\text{C}_{\text{Ar}5\text{a}}$), 130.6 ($\text{C}_{\text{Ar}9\text{a}}$), 149.8 ($\text{C}_{\text{Ar}6}$), 150.3 ($\text{C}_{\text{Ar}9}$).

IR: (film): 2987 (w), 2934 (w), 2901 (w), 2887 (w), 1473 (s), 1291 (m), 219 (s), 1115 (s), 1045 (s), 991 (s), 839 (m) 757 (m) cm^{-1} .

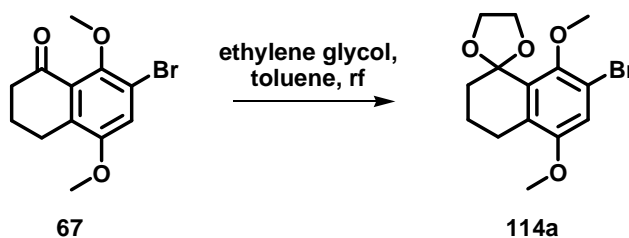
HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{BrO}_5$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$: 407.0470; found: 407.0464.

OR: (c 1.38, CHCl_3 , 23 $^\circ\text{C}$): $[\alpha]_{\text{D}}$ = + 5.8 , $[\alpha]_{578}$ = + 6.1, $[\alpha]_{546}$ = + 7.0, $[\alpha]_{436}$ = + 10.1, $[\alpha]_{365}$ = + 20.7.

^1H -NMR and IR data matched literature known data.^[53]

9.3 Kupplungsversuche am Testsystem

7-Bromo-3,4-dihydro-5,8-dimethoxy-2*H*-spiro(1',3'-dioxalane-2',1 naphthalene) **114a**



Bromo tetralone 67 [M 286]	1.00 eq	2.13 mmol	610 mg
<i>p</i> TsOH [M 172]	0.11 eq	0.23 mmol	40.0 mg
Ethylene glycol [M 62; ρ 1.113]			6.00 mL

To a solution of the bromo tetralone **67** (610 mg, 2.13 mmol) and ethylene glycol (6 mL) in toluene (70 mL) was added *p*TsOH (40 mg, 0.23 mmol). The reaction mixture was heated at reflux for 14 h in a flask equipped with a Dean-Stark apparatus and then cooled to room temperature, washed with 5% NaHCO₃ solution and brine. The combined aqueous layers were extracted with CH₂Cl₂ (50 mL). The combined organic phases were dried with Na₂SO₄ and the solvents were removed under reduced pressure. The remaining crude product was purified by chromatography on silica gel (EtOAc/*n*-heptane, 0:1 to 1:1) to give the ketal **114a** (633 mg, 1.92 mmol, 90%) in the form of a colourless solid.

TLC: $R_f = 0.48$ (EtOAc/*n*-heptane, 1:4).

MP: 89-90 °C.

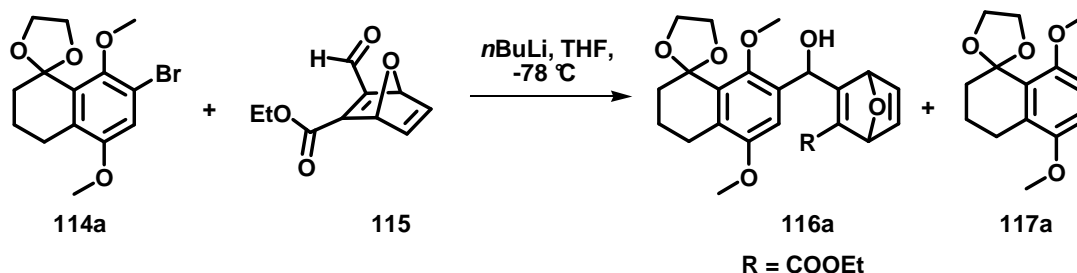
¹H-NMR: (400 MHz, d₄MeOH): δ = 1.75-1.81 (m, 2H, H-3), 1.89-1.92 (m, 2H, H-2), 2.57 (t, 2H, *J* = 6.2 Hz, H-4), 3.79 (s, 3H, 8-OMe), 3.80 (s, 3H, 5-OMe), 4.06-4.10 (m, 2H, H-2'), 4.21- 4.25 (m, 2H, H-2'), 7.09 (s, 1H, H_{Ar}-6).

^{13}C -NMR: (125 MHz, d_4MeOH): δ = 20.8 (C3), 24.9 (C4), 36.4 (C2), 56.4 (5-OMe), 61.8 (8-OMe), 66.0 (C2'), 66.0 (C2''), 108.7 (C1), 115.8 ($\text{C}_{\text{Ar}6}$), 116.3 ($\text{C}_{\text{Ar}7}$), 131.0 ($\text{C}_{\text{Ar}4\text{a}}$), 133.8 ($\text{C}_{\text{Ar}8\text{a}}$), 151.3 ($\text{C}_{\text{Ar}8}$), 154.7 ($\text{C}_{\text{Ar}5}$).

IR: (film): 2980 (w), 2939 (w), 2901 (w), 2839 (w), 1572 (w), 1469 (s), 1304 (s), 1061 (s), 1030 (s), 951 (s), 728 (m), 552 (w) cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{BrO}_4$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 329.0388; found: 329.0389.

Ethyl 3-((5',8'-dimethoxy-3',4'-dihydro-2'H-spiro[[1,3]dioxalane]-2,1'-naphthalene]-7'-yl)hydroxy)methyl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diene-2-carboxylate **116a**



Ketal 114a [M 329]	1.00 eq	0.25 mmol	82.6 mg
<i>n</i> BuLi [1.6 M in <i>n</i> -heptane]	1.00 eq	0.25 mmol	0.16 mL
Aldehyde 115 [M 194.2]	1.20 eq	0.30 mmol	58.3 mg

The ketal **114a** (82.6 mg, 0.25 mmol) was dissolved in dry THF (1 mL) under an atmosphere of argon. The solution was cooled to -78°C and *n*BuLi (0.16 mL, 0.25 mmol) was added. After 10 sec the aldehyde **115**, dissolved in dry THF (3 mL, 0.30 mmol) was added fast. After stirring for 30 minutes the solution was allowed to warm to room temperature and quenched with saturated aq. NH_4Cl solution. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3×20 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried with Na_2SO_4 , filtered and the solvents were evaporated under reduced pressure.

The remaining crude product was purified by chromatography on silica gel (EtOAc/*n*-heptane = 1/1) to give the hydroxyester **116a** (57.6 mg, 0.13 mmol, 52%) in the form of a yellow oil and **117a** (21.6 mg, 0.09 mmol, 36%) in the form of a colourless solid. An analytical pure sample was obtained by column chromatography on silica gel. The product was found to be a ~1:1 mixture of the two possible diastereomers.

TLC: $R_f = 0.49$ (EtOAc/*n*-heptane, 1:1).

$^1\text{H-NMR}$: (d^4 MeOH, 400 MHz): $\delta = 1.31$ (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3), 1.78-1.83 (m, 2H, H-3'), 1.89-1.93 (m, 2H, H-2'), 2.62 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz, H-4'), 3.77 (s, 3H, OMe), 3.82 (s, 3H, OMe), 4.05-4.12 (m, 2H, CH_2CH_2), 4.20-4.29 (m, 4H, CH_2 , CH_2CH_2), 5.44 (s, 1H, H-6), 5.59 (s, 1H, H-3), 6.38 (s, 1H, H-8), 6.91 (s, 3H, $\text{H}_{\text{Ar-6}}$), 6.95 (dd, 1H, $J = 2.0, 5.6$ Hz, H-5), 7.08 (dd, 1H, $J = 1.8, 5.3$ Hz, H-4).

$^{13}\text{C-NMR}$: (d^4 MeOH, 125 MHz): $\delta = 14.6$ (CH_3), 21.0 ($\text{C3}'$), 25.0 ($\text{C4}'$), 36.58 ($\text{C2}'$), 56.0 (OMe), 62.2 (CH_2), 63.5 (OMe), 65.8 (CH_2CH_2), 66.1 (CH_2CH_2), 84.9 (C3), 86.7 (C6), 109.0 (C1), 110.1 (C_{Ar6}), 131.4 (C_{Ar4a}), 132.5 (C_{Ar8a}), 133.1 (C_{Ar7}), 140.9 (C2), 143.4 (C4), 143.9 (C5), 152.3 (C_{Ar8}), 154.4 (C_{Ar5}), 166.3 (C1), 173.7 (C7).

IR: (film): 3367 (br), 2941 (w), 2895 (w), 1699 (w), 1674 (w), 1462 (m), 1285 (m), 1250 (m), 1061 (s), 1034 (m), 941 (m), 879 (m) cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_8$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 467.1682; found: 467.1674.

TLC: $R_f = 0.40$ (EtOAc/*n*-heptane, 1:1).

$^1\text{H-NMR}$: (d^4 MeOH, 400 MHz): $\delta = 1.32$ (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3), 1.78-1.83 (m, 2H, H-3'), 1.86-1.92 (m, 2H, H-2'), 2.59-2.62 (m, 2H, H-4'), 3.60 (s, 3H, OMe), 3.84 (s, 3H, OMe), 3.97-4.04 (m, 2H, CH_2CH_2), 4.21-4.29 (m, 4H, CH_2 , CH_2CH_2), 5.35 (t, 1H, $J = 1.8$ Hz, H-6), 5.52 (t, 1H, $J = 1.5$ Hz, H-3), 6.40 (dd, 1H, $J = 1.8, 5.3$ Hz, H-5), 6.45 (s, 1H, H-8), 6.92 (dd, 1H, $J = 2.0, 5.1$ Hz, H-4), 7.11 (s, 1H, $\text{H}_{\text{Ar-6}}$).

^{13}C -NMR: (d^4MeOH , 125 MHz) δ = 14.2 (CH_3), 21.0 ($\text{C}3'$), 25.0 ($\text{C}4'$), 36.6 ($\text{C}2'$), 55.9 (OMe), 62.2 (CH_2), 62.6 (OMe), 64.3 (CH_2CH_2), 65.8 (CH_2CH_2), 84.2 ($\text{C}3$), 84.6 ($\text{C}6$), 109.0 ($\text{C}1$), 109.4 ($\text{C}_{\text{Ar}6'}$), 130.5 ($\text{C}_{\text{Ar}4\text{a}'}$), 131.6 ($\text{C}_{\text{Ar}8\text{a}'}$, $\text{C}_{\text{Ar}7'}$), 140.6 ($\text{C}2$), 142.6 ($\text{C}4$), 143.4 ($\text{C}5$), 152.0 ($\text{C}_{\text{Ar}8'}$), 154.4 ($\text{C}_{\text{Ar}5'}$), 166.3 ($\text{C}1$), 170.0 ($\text{C}7$).

IR: (film): 3367 (br), 2941 (w), 2895 (w), 1699 (w), 1674 (w), 1462 (m), 1285 (m), 1250 (m), 1061 (s), 1034 (m), 941 (m), 879 (m) cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_8$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 467.1682; found: 467.1675.

Side product:

3,4-dihydro-5,8-dimethoxy-2H-spiro(1',3'-dioxalane-2',1)naphtalene 117a

TLC: R_f = 0.66 (EtOAc/*n*-hexane, 1:1).

MP: 110 °C.

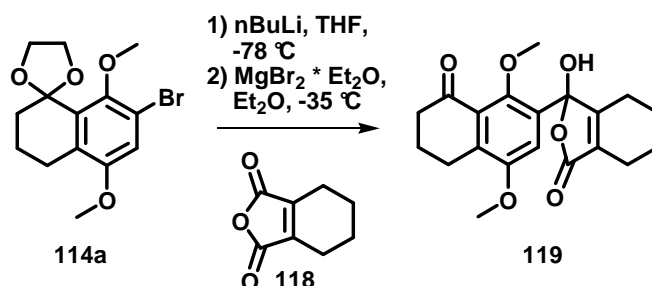
^1H -NMR: (400 MHz, d_4MeOH): δ = 1.77-1.81 (m, 2H, H-2), 1.89-1.91 (m, 2H, H-3), 2.62 (t, 2H, J = 6.4 Hz, H-4), 2.76 (s, 6H, 2*OMe), 4.04-4.08 (m, 2H, CH_2), 4.20-4.23 (m, 2H, CH_2), 6.79-6.85 (m, 2H, H-6, H-7).

^{13}C -NMR: (125 MHz, CDCl_3): δ = 21.2 ($\text{C}3$), 25.0 ($\text{C}4$), 37.1 ($\text{C}2$), 56.2 (OMe), 56.9 (OMe), 66.4 ($\text{C}2'$), 109.3 ($\text{C}1$), 111.4 ($\text{C}6$), 111.4 ($\text{C}7$), 127.3 ($\text{C}8\text{a}$), 131.3 ($\text{C}4\text{a}$), 152.2 ($\text{C}5$), 154.25 ($\text{C}8$).

IR: (film): 2942 (m), 2899 (w), 2859 (w), 2835 (w), 1479 (m), 1438 (m), 1260 (s), 1089 (s), 1036 (s), 938 (s), 811 (m), 715 (m) cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 273.1103; found: 273.1096.

4',5',6',7'-tetrahydro-3'-(1,2,3,4-tetrahydro-5,8-dimethoxy-1-oxonaphthalen-7-yl)-3'-hydroxyisobenzofuran-1(3H)-one **119**



Ketal 114a [M 329]	1.20 eq	0.30 mmol	100 mg
<i>n</i> BuLi [1.6 M in <i>n</i> -heptane]	1.30 eq	0.33 mmol	0.20 mL
MgBr ₂ × Et ₂ O [M 258]	2.80 eq	0.70 mmol	181 mg
3,4,5,6-Tetrahydrophthalic anhydride 118 [M 152]	1.00 eq	0.25 mmol	38.5 mg

Under an atmosphere of argon, the ketal **114a** (100 mg, 0.30 mmol) was dissolved in dry THF (3 mL). The solution was cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and *n*BuLi (0.20 mL, 0.33 mmol) was added. MgBr₂ (181 mg, 0.70 mmol) was dissolved in Et₂O (0.50 mL) and was cannulated into the mixture, which was then warmed to $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 10 min. The mixture was cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and the anhydride **118** (38.5 mg, 0.25 mmol) in THF (1 mL) was added. After stirring for 30 minutes the solution was allowed to warm to room temperature and was poured into a 10% aq. HCl solution. The aqueous layer was extracted with EtOAc ($5 \times 20\text{ mL}$). The combined organic layers were washed with brine, dried with Na₂SO₄, filtered and the solvents were evaporated under reduced pressure. The remaining crude product was purified by chromatography on silica gel (EtOAc/*n*-heptane = 1/1) to give the hemi acetal **119** (57.3 g, 0.16 mmol, 64%) in the form of a colourless solid.

TLC: $R_f = 0.25$ (EtOAc/*n*-pentane, 1 :1).

Mp: $210\text{--}212\text{ }^{\circ}\text{C}$.

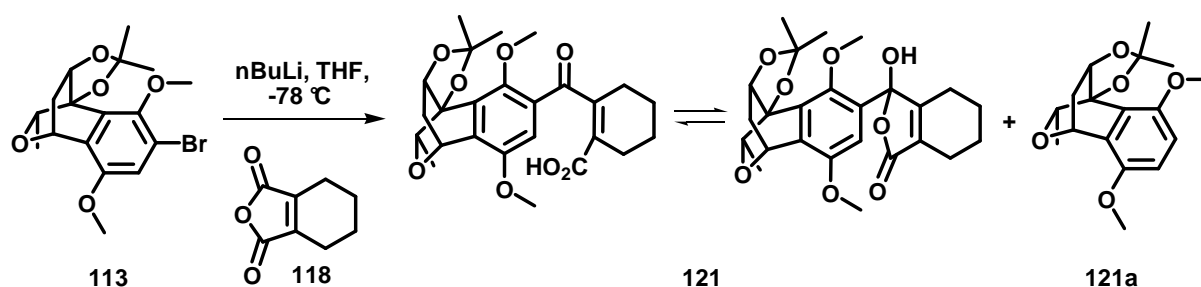
$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.75-1.81 (m, 4H, H-5', 6'), 2.08 (tt, 2H, J = 6.3, 6.5 Hz, H-3), 2.16-2.19 (m, 1H, H-4'), 2.19 (m, 2H, H-7'), 2.19-2.33 (m, 1H, H-4'), 2.61-2.66 (m, 2H, H-2), 2.84- 2.90 (m, 2H, H-4), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.94 (s, 3H, OMe), 6.67 (s, 1H, H_{Ar}-6).

$^{13}\text{C-NMR}$: (125 MHz, CDCl_3): δ = 20.1 (C6'), 21.7 (C3, C5'), 22.0 (C7'), 22.8 (C4'), 23.7 (C4), 40.8 (C2), 55.9 (OMe), 64.0 (OMe), 106.9 (C3'), 112.6 (C_{Ar}6), 127.4 (C_{Ar}8a), 128.7 (C_{Ar}7), 130.4 (C7'), 137.1 (C_{Ar}4a), 152.6 (C_{Ar}8), 152.9 (C_{Ar}5), 160.8 (C3a'), 171.1 (C1'), 197.3 (C1).

IR: (film): 2951 (w), 2926 (w), 2864 (w), 2525 (m), 1751 (s), 1676 (s), 1590 (m), 1462 (m), 1212 (m), 1026 (s), 898 (m), 877 (m), 863 (m), 561 (m) cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_6$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 381.1314; found: 381.1311.

(3a*R*,5*R*,9b*S*,10*R*)-2[[6,9-dimethoxy-2,2,10-trimethyl-4,5-dihydro-3a*H*-5,9b-(epoxymethano)naphtho[1,2-*d*][1,3]dioxol-8-yl]carbonyl]cyclohex-1'-ene-1'-carboxylic acid **121**



Bromide 113 [M 385]	1.00 eq	3.40 mmol	1.31 mg
<i>n</i> BuLi [1.6 M in <i>n</i> -heptane]	1.20 eq	4.08 mmol	1.63 mL
3,4,5,6-Tetrahydropthalic anhydride 118 [M 152]	1.20 eq	4.08 mmol	621 mg

The bromide **113** (1.31 g, 3.40 mmol) was dissolved in dry THF (50 mL) under an atmosphere of argon. The solution was cooled to -78°C and *n*BuLi (1.63 mL, 4.08 mmol) was added. After 4 minutes the solution was warmed to -60°C for 4 minutes and was then cooled back down to -78°C . The anhydride **118** (621 mg, 4.08 mmol), dissolved in dry THF (10 mL) was added fast. After stirring for 30 minutes the solution was allowed to warm to room temperature and was poured into a sat. aq. NH_4Cl solution. The aqueous layer was extracted with EtOAc (5×20 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried with Na_2SO_4 , filtered and the solvents were evaporated under reduced pressure. The remaining crude product was purified by chromatography on silica gel (EtOAc/*n*-heptane, 0:1 to 1:1) to give the acid **121** (1.01 g, 2.19 mmol, 64%) in the form of a colourless solid and the side product **121a** (271 mg, 0.88 mmol, 26%) in the form of a colourless solid.

TLC: $R_f = 0.41$ (EtOAc/*n*-hexane, 1:1).

MP: *rac*-**121**: $104\text{--}106^{\circ}\text{C}$ (-)-**121**: oil.

^1H -NMR (400 MHz, d_4MeOH): $\delta = 0.81$ (d, 3H, $J = 6.1$ Hz, CH_3), 1.33 (dd, 1H, $J = 6.4, 13.1$ Hz, H-4), 1.47 (s, 3H, CH_3), 1.51 (s, 3H, CH_3), 1.66–2.25 (m, 8H, H-3', 4', 5', 6), 2.69 (ddd, 1H, $J = 4.9, 9.2, 13.1$ Hz, H-4), 3.56 (s, 3H, OMe), 3.87 (s, 3H, OMe), 4.01 (q, 1H, $J = 6.5$ Hz, H-10), 4.28 (dd, 1H, $J = 6.1, 9.2$ Hz, H-3a), 5.23 (d, 1H, $J = 4.9$ Hz, H-5), 7.49 (s, 1H, $\text{H}_{\text{Ar-7}}$).

^{13}C -NMR: —*

* Due to the equilibrium between the keto acid and the hemi acetal, it was not possible to elucidate the structure by NMR spectroscopy. However, a full characterisation could be achieved with the subsequent compound.

IR: (film): 2973 (w), 2933 (w), 1734 (s), 1474 (m), 1383(m), 1221 (s), 1116 (s), 1044 (s), 988 (s), 741 (s) $509\text{ (m)}\text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_8$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 481.1838; found: 481.1836.

OR: (c 1.27, CHCl_3 , 23°C): $[\alpha]_{\text{D}} = -17.5$, $[\alpha]_{578} = -18.3$, $[\alpha]_{546} = -21.6$, $[\alpha]_{436} = -45.2$, $[\alpha]_{365} = -95.4$.

(3*aR*,5*R*, 9*bS*10*R*)-6,9-dimethoxy-2,2,10-trimethyl-4,5-dihydro-3*aH*-5,9*b*-(epoxymethano)naphtho[1,2-*d*][1,3]dioxole **121a**

TLC: $R_f = 0.75$ (EtOAc/*n*-hexane, 1:1).

MP: *rac*-**121a**: 115 °C (-)-**121a**: oil.

¹H-NMR: (500 MHz, d₄MeOH): $\delta = 0.67$ (d, 3H, $J = 6.0$ Hz, CH₃), 1.44 (dd, 1H, $J = 6.0, 12.8$ Hz, H-4), 1.50 (s, 3H, CH₃), 1.52 (s, 3H, CH₃), 2.68 (ddd, 1H, $J = 3.4, 7.6, 12.8$ Hz, H-4), 3.77 (s, 3H, OMe), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.98 (dd, 1H, $J = 6.0, 12.5$ Hz, H-10), 4.23 (dd, 1H, $J = 3.4, 9.4$ Hz, H-3*a*), 5.21 (d, 1H, $J = 5.3$ Hz, H-5), 6.91 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz, H_{Ar}-7), 6.97 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz, H_{Ar}-8).

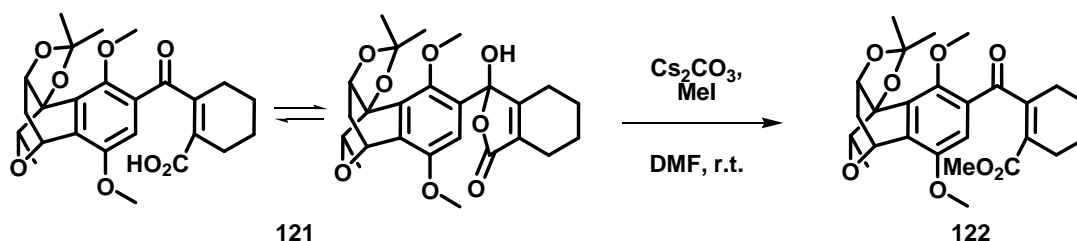
¹³C-NMR : (125 MHz, d₄MeOH): $\delta = 17.8$ (10-CH₃), 27.0 (CH₃), 27.3 (CH₃), 34.0 (C4), 55.9 (OMe), 56.4 (OMe), 65.6 (C5), 78.1 (C3*a*), 78.6 (C10), 83.6 (C9*b*), 111.4 (C2), 113.1 (C_{Ar}7), 114.8 (C_{Ar}8), 124.2 (C_{Ar}5*a*), 130.1 (C_{Ar}9*a*), 147.6 (C_{Ar}9), 153.9 (C_{Ar}6).

IR: (film): 2973.9 (w), 2940.3 (w), 2892.7 (w), 2837.3 (w), 1492.2 (s), 1253.6 (s), 1115.5 (s), 1045.0 (s), 990.9 (m), 504.0 (w) cm⁻¹.

HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₇H₂₂O₅ [M+ Na]⁺: 329.1365; found: 329.1363.

OR: (c 1.17, CHCl₃, 23 °C) $[\alpha]_D = -12.56$, $[\alpha]_{578} = -13.08$, $[\alpha]_{546} = -15.47$, $[\alpha]_{436} = -32.74$.

(3a*R*,5*R*,9*bS*,10*R*)-Methyl-2'-[[6,9-dimethoxy-2,2,10-trimethyl-4,5-dihydro-3a*H*-5,9*b*-(epoxymethano)naphtho[1,2-*d*][1,3]dioxol-8-yl]carbonyl]cyclohex-1'-ene-1'-carboxylate **122**



Acid 121 [M 458]	1.00 eq	0.022 mmol	10.0 mg
Cs ₂ CO ₃ [M 326]	1.20 eq	0.026 mmol	8.50 mg
MeI [M 142; ρ 2.3]	1.20 eq	0.026 mmol	3.70 mg

The acid **121** (10.0 mg, 0.022 mmol) was dissolved in DMF (1.5 mL). Cs₂CO₃ (8.50 mg, 0.026 mmol) was added, followed by MeI (3.70 mg, 0.026 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 90 minutes. The reaction was stopped by adding H₂O (50 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 50 mL). The combined organic layers were dried with Na₂SO₄. The solvents were removed under reduced pressure. The remaining crude was purified by chromatography on silica gel (EtOAc/*n*-heptane, 1:4) to give the methyl ester **122** (9.92 mg, 0.021 mmol, 95%) in form of colourless oil.

TLC: $R_f = 0.55$ (EtOAc/*n*-hexane, 1:1).

¹H-NMR: (400 MHz, d₄MeOH): δ = 0.83 (d, 3H, J = 6.6 Hz, 10-CH₃), 1.35 (dd, 1H, J = 6.1, 13.1 Hz, H-4), 1.53 (s, 3H, CCH₃), 1.55 (s, 3H, CCH₃), 1.71-1.83 (m, 4 H, H-4', H-5'), 2.18-2.48 (m, 4H, H-3', H-6'), 2.72 (ddd, 1H, J = 5.1, 9.1, 13.1 Hz, H-4), 3.51 (s, 3H, COOCH₃), 3.68 (s, 3H, OMe), 3.89 (s, 3H, OMe), 4.04 (q, 1H, J = 6.10 Hz, H-10), 4.32 (dd, 1H, J = 6.6, 9.1 Hz, H-3a), 5.27 (d, 1H, J = 5.1 Hz, H-5), 7.43 (s, 1H, H_{Ar}-7).

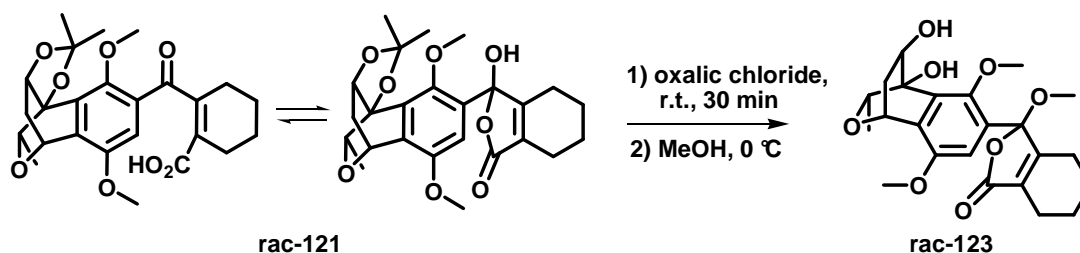
^{13}C -NMR: (125 MHz, d_4MeOH): δ = 19.2 (10- CH_3), 22.7 ($\text{C4}'$), 22.8 ($\text{C5}'$), 25.9 ($\text{C6}'$), 26.8 (2- CH_3), 26.9 (2- CH_3), 29.3 ($\text{C3}'$), 33.8 (C4), 52.1 (COOCH_3), 56.4 (OMe), 63.5 (OMe), 65.5 (C5), 78.2 (C3a), 78.9 (C10), 83.5 (C9b), 111.9 (C7), 115.2 (C2), 126.1 ($\text{C1}'$), 130.1 (CAr9a), 132.4 (CAr8), 135.6 (CAr5a), 149.5 (CAr6), 153.8 ($\text{C2}'$), 154.0 (CAr9), 169.4 (COO), 199.4 (CO).

IR: (film): 2931 (w), 2885 (w), 1854 (w), 1716 (s), 1683 (m), 1507 (m), 1406 (w), 1381 (w), 1248 (w), 1042 (s), 999 (m), 877 (w), 832 (w), 720 (w), 501 (w) cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}_8$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 495.1995; found: 495.1989.

9.4 Cyclisierungsversuche am Modellsystem

(1*R*, 3*R*, 4*S*, 9*R*)-3'-[3,4-dihydroxy-5,8-dimethoxy-9-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-(epoxymethano)naphthalen-6-yl]-3'-methoxy-4',5',6',7'-tetrahydro-2'-benzofuran-1'(3*H*)-one 123



Acid rac-121 [M 458]	1.00 eq	0.33 mmol	150 mg
Oxalic chloride [M 136; p 1.2]			5.00 mL

The acid **rac-121** (150 mg, 0.33 mmol) was dissolved in oxalic chloride (5 mL) at room temperature and the solution was stirred for 30 min. The solvent was removed under reduced pressure. The remaining crude was dissolved in MeOH (5 mL) at 0 °C. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and was stirred for 15 min. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was dissolved in EtOAc (20 mL) and H₂O was added (30 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 50 mL). The combined organic layers were dried with Na₂SO₄. The solvents were removed under reduced pressure. The remaining crude was purified by chromatography on silica gel (DCM/MeOH, 99:1) to give the mixed acetal **rac-123** (103 mg, 0.24 mmol, 74%) in the form of colourless solid as separable 1:1 mixture of two diastereomers.

TLC: R_f = 0.11 (EtOAc/*n*-hexane, 1:1).

$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.68 (d, 3H, J = 6.1 Hz, 9- CH_3), 1.48 (dd, 1H, J = 2.0, 14.2 Hz, H-2), 1.63-1.72 (m, 5H, H-4', H-5', H-6'), 2.06-2.10 (m, 1H, H-7') 2.33 (m_c , 2H, H-6'), 2.73 (ddd, 1H, J = 4.0, 8.8, 14.4 Hz, H-2), 3.35 (s, 3H, OMe), 3.72 (q, 1H, J = 6.1 Hz, H-9), 3.83 (s, 3H, OMe), 3.85 (s, 3H, OMe), 4.02-4.04 (m, 1H, H-3), 5.16 (bs, 1H, H-1), 5.44 (s, 1H, OH), 7.21 (s, 1H, $\text{H}_{\text{Ar-7}}$).

$^{13}\text{C-NMR}$: (125 MHz, CDCl_3): 16.2 (9- CH_3), 20.1 ($\text{C6}'$), 21.6 ($\text{C4}'$, $\text{C5}'$), 22.2 ($\text{C7}'$), 37.2 (C2), 50.6 (OMe), 55.9 (OMe), 62.7 (C1), 66.6 (OMe), 70.5 (C3), 72.7 (C9), 79.6 (C4), 107.0 ($\text{C3}'$), 109.8 (C_{Ar7}), 128.3 (C_{Ar4a}), 128.6 (C_{Ar6}), 129.3 (C_{Ar8a}), 129.4 ($\text{C7a}'$), 149.7 (C_{Ar8}), 150.6 (C_{Ar5}), 160.5 ($\text{C-3a}'$), 171.4 ($\text{C-1}'$).

TLC: R_f = 0.09 (EtOAc/*n*-hexane, 1:1).

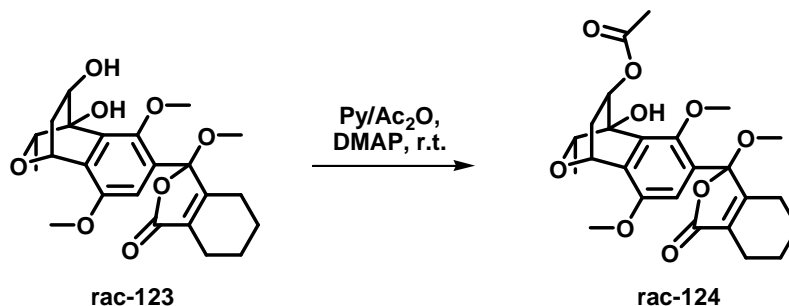
$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.88 (d, 3H, J = 6.1 Hz, 9- CH_3), 1.39 (d, 1H, J = 14.15 Hz, H-2), 1.60-1.72 (m, 5H, H-4', H-5', H-6'), 2.16-2.19 (m, 1H, H-7') 2.33 (m_c , 2H, H-6'), 2.67-2.74 (m, 1H, H-2), 3.33 (s, 3H, OMe), 3.78-3.80 (m, 1H, H-9), 3.77 (s, 3H, OMe), 3.82 (s, 3H, OMe), 3.97 (m, 1H, H-3), 5.16 (bs, 1H, H-1), 5.44 (s, 1H, OH), 7.18 (s, 1H, $\text{H}_{\text{Ar-7}}$).

$^{13}\text{C-NMR}$: (125 MHz, CDCl_3): 17.0 (9- CH_3), 20.0 ($\text{C6}'$), 21.5 ($\text{C5}'$), 21.6 ($\text{C4}'$) 22.6 ($\text{C7}'$), 37.2 (C2), 50.6 (OMe), 56.0 (OMe), 62.7 (C1), 66.0 (OMe), 71.3 (C3), 72.5 (C9), 79.6 (C4), 106.9 ($\text{C3}'$), 109.7 (C7), 128.3 (C_{Ar4a}), 128.9 (C_{Ar6}), 129.3 (C_{Ar8a}), 129.7 ($\text{C7a}'$), 149.5 (C_{Ar8}), 150.9 (C_{Ar5}), 161.3 ($\text{C3a}'$), 171.3 ($\text{C1}'$).

IR: (film): 3479 (br), 2929 (w), 2851 (w), 1765 (s), 1452 (w), 1390 (m), 1217 (m), 1076 (m), 1042 (s), 1007 (m), 917 (s), 869 (m) cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_8$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 455.1682; found: 455.1682.

(1*R*, 3*R*, 4*S*, 9*R*)-4-hydroxy-5,8-dimethoxy-6-(1'-methoxy-3-oxo-1',3',4',5',6',7'-hexahydro-2'-benzofuran-1'-yl)-9-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-(epoxymethano)naphthalen-3-yl acetate **124**



Diol **rac-123** [M 432] 1.00 eq 0.23 mmol 99.1 mg

The diol **rac-123** (229 mg, 0.50 mmol) was dissolved in Ac₂O (3.00 mL) and pyridine (6.00 mL) at room temperature. Catalytic amounts of DMAP were added and the solution was stirred overnight. The solvent was removed under reduced pressure with *n*-hexane and the crude product was dissolved in EtOAc (20 mL) and H₂O was added (30 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 50 mL). The combined organic layers were dried with Na₂SO₄. The solvents were removed under reduced pressure. The remaining residue was purified by chromatography on silica gel (EtOAc/*n*-heptane, 1:4) to give the acetate **rac-124** (99.7 mg, 0.21 mmol, 91%) in the form of a colourless solid as a separable 1:1 mixture of two diastereomeres.

TLC: R_f = 0.36 [EtOAc/*n*-heptane, 1:9].

MP: 91-93 °C of the major diastereomere.

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.70 (d, 3H, *J* = 6.1 Hz, 9-CH₃), 1.45 (dd, 1H, *J* = 2.0, 14.7 Hz, H-2), 1.62-1.74 (m, 5H, H-4', H-5', H-6'), 1.91 (s, 3H, Ac), 2.08-2.09 (m, 1H, H-4'), 2.35 (m_c, 2H, H-7'), 2.86 (ddd, 1H, *J* = 3.5, 8.8, 14.9 Hz, H-2), 3.35 (s, 3H, OMe), 3.82 (s, 3H, OMe), 3.82-3.85 (m, 1H, H-9), 3.86 (s, 3H, OMe), 5.04 (dd, 1H, *J* = 2.0, 8.6 Hz, H-3), 5.17 (s, 1H, H-1), 5.20 (s, 1H, OH), 7.28 (s, 1H, H_{Ar}-7).

^{13}C -NMR: (125 MHz, CDCl_3): δ = 16.3 (9- CH_3), 20.0 ($\text{C}5'$), 21.2 (Ac), 21.6 ($\text{C}6'$, $\text{C}7'$), 22.3 ($\text{C}4'$), 37.3 ($\text{C}2$), 50.4 (OMe), 55.9 (OMe), 62.4 ($\text{C}1$), 66.0 (OMe), 72.7 ($\text{C}3$), 72.9 ($\text{C}9$), 77.0 ($\text{C}4$, overlapping solvent signale), 106.8 ($\text{C}1'$), 109.8 ($\text{C}_{\text{Ar}7}$), 128.4 ($\text{C}_{\text{Ar}4\text{a}}$), 128.9 ($\text{C}_{\text{Ar}6}$), 129.1 ($\text{C}_{\text{Ar}8\text{a}}$), 129.5 ($\text{C}3\text{a}'$), 149.7 ($\text{C}_{\text{Ar}8}$), 149.9 ($\text{C}_{\text{Ar}5}$), 160.5 ($\text{C}7\text{a}'$), 170.5 (COOCH_3), 171.4 ($\text{C}3'$).

^1H -NMR: (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.92 (d, 3H, J = 6.1 Hz, 9- CH_3), 1.36 (dd, 1H, J = 2.0, 14.8 Hz, H-2), 1.62-1.75 (m, 5H, H-4', H-5', H-6'), 1.85 (s, 3H, Ac), 2.08-2.09 (m, 1H, H-4'), 2.35 (m_c , 2H, H-7'), 2.78-2.86 (m, 1H, H-2), 3.35 (s, 3H, OMe), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.82-3.85 (m, 1H, H-9), 3.84 (s, 3H, OMe), 5.00 (dd, 1H, J = 2.0, 8.6 Hz, H-3), 5.14 (s, 1H, OH), 5.18 (s, 1H, H-1), 7.20 (s, 1H, $\text{H}_{\text{Ar}-7}$).

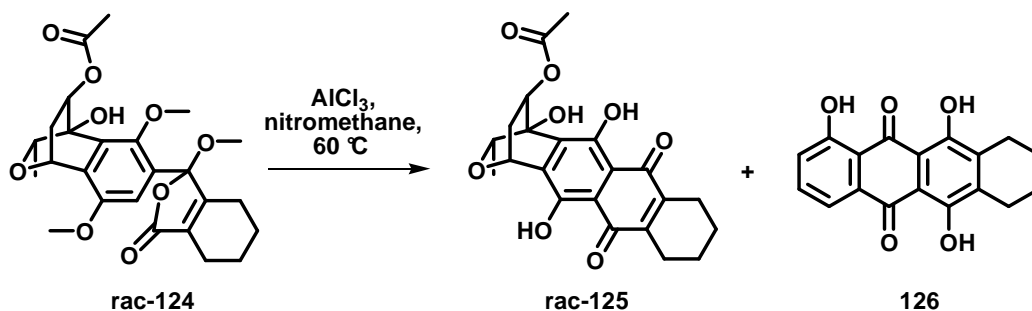
^{13}C -NMR: (125 MHz, CDCl_3): δ = 17.1 (9- CH_3), 20.1 ($\text{C}5'$), 21.2 (Ac), 21.6 ($\text{C}6'$, $\text{C}7'$), 22.6 ($\text{C}4'$), 37.1 ($\text{C}2$), 50.4 (OMe), 56.0 (OMe), 62.5 ($\text{C}1$), 65.8 (OMe), 72.3 ($\text{C}3$), 74.0 ($\text{C}9$), 77.1 ($\text{C}4$, overlapping solvent signale), 107.3 ($\text{C}1'$), 109.6 ($\text{C}_{\text{Ar}7}$), 128.6 ($\text{C}_{\text{Ar}4\text{a}}$), 129.1 ($\text{C}_{\text{Ar}6}$), 129.5 ($\text{C}_{\text{Ar}8\text{a}}$, $\text{C}3\text{a}'$), 149.4 ($\text{C}_{\text{Ar}8}$), 150.4 ($\text{C}_{\text{Ar}5}$), 160.8 ($\text{C}7\text{a}'$), 170.4 (COOCH_3), 171.2 ($\text{C}3'$).

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_9$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 497.1788; found: 497.1784.

IR: (film): 3493 (br), 2936 (w), 2860 (w), 1765 (s), 1738 (s), 1473 (m), 1377 (m), 1335 (m), 1235 (s), 1130 (m), 1073 (s), 1046 (s), 1006 (s), 964 (m), 734 (m) cm^{-1} .

**(1*R*, 3*R*, 4*S*, 13*R*)-4,5,12-trihydroxy-13-methyl-6,11-dioxo-
1,2,3,4,6,7,8,9,10,11-decahydro-1,4-(epoxymethano)tetracen-3-yl acetate **125**
and**

1,6,11-trihydroxy-7,8,9,10-tetrahydrotetracene-5,12-dione **126**



Acetate rac-124 [M 502]	1.00 eq	0.06 mmol	30.0 mg
AlCl ₃ [M 133]	5.00 eq	0.32 mmol	42.2 mg

The acetate **rac-124** (30.0 mg, 0.06 mmol) was dissolved in dry nitromethane (1 mL) under an atmosphere of argon and this was then added via syringe to a tube with dry AlCl₃ (42.2 mg, 0.32 mmol), which was sealed with a Teflon cap. The reaction mixture was heated under microwave for 30 minutes to 60 °C. After cooling to room temperature, the reaction mixture was decomposed with 5% (w/w) aqueous oxalic acid solution (20 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (5 × 20 mL). The combined organic layers were dried with Na₂SO₄. The solvents were removed under reduced pressure. The remaining crude product was purified by chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/CH₃CN = 1:0 to 9:1) to give the cyclised product **rac-125** (5.30 mg 0.013 mmol, 21%) in the form of a red solid and **126** (3.35 mg, 0.011 mmol, 18%) in the form of a red solid.

TLC: $R_f = 0.42$ (DCM/CH₃CN, 95:5).

MP: **rac-125**: > 300°C.

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.97 (d, 3H, *J* = 6.1 Hz, 13-CH₃), 1.47 (d, 1H, *J* = 15.0 Hz, H-2), 1.78 (m_c, 4H, H-7, H-10), 1.95 (s, 3H, Ac), 2.65 (m_c, 4H, H-8, H-9), 2.88 (ddd, 1H, *J* = 3.4, 8.6, 15.0 Hz, H-2), 3.93 (q, 1H, *J* = 6.1 Hz, H-13), 5.10 (d, 1H, *J* = 6.7 Hz, H-3), 5.26 (s, 1H, H-1), 5.77 (1H, OH), 12.79 (OH), 13.43 (OH).

¹³C-NMR: (125 MHz, CDCl₃): δ = 16.8 (13-CH₃), 21.1 (C7, C10, Ac), 23.1 (C8, C9), 36.6 (C2), 62.0 (C1), 73.0 (C3, C13), 77.9 (C4), 110.8 (C_{Ar}11a), 111.0 (C_{Ar}5a), 134.6 (C_{Ar}4a), 140.0 (C_{Ar}12a), 145.0 (C_{Ar}6a), 145.9 (C_{Ar}10a), 156.1 (C_{Ar}12), 160.8 (C_{Ar}5), 170.6 (COO), 183.3 (C_{Ar}11), 184.1 (C_{Ar}6).

IR: (film): 3526 (bw), 2927 (s), 2855 (m), 1742 (s), 1644 (w), 1596 (m), 1455 (m), 1407 (m), 1354 (m), 1229 (s), 1137 (w), 1058 (m), 1022 (w), 777 (m) cm⁻¹.

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₂₂H₂₂O₈ [M+Na]⁺: 437.1212; found: 437.1211.

1,6,11-trihydroxy-7,8,9,10-tetrahydrotetracene-5,12-dione **126**

TLC: R_f = 0.91 (DCM/MeOH, 9:1).

MP: > 300 °C.

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.83 (m_c, 4H, H-8, H-9), 2.78 (m_c, 4H, H-7, H-10), 7.27 (d, 1H, H_{Ar}-2), 7.67 (dd, 1H, *J* = 7.9 Hz, H_{Ar}-3), 7.86 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz, H_{Ar}-4), 12.32 (s, 1H, OH), 12.85 (s, 1H, OH), 13.67 (s, 1H, OH).

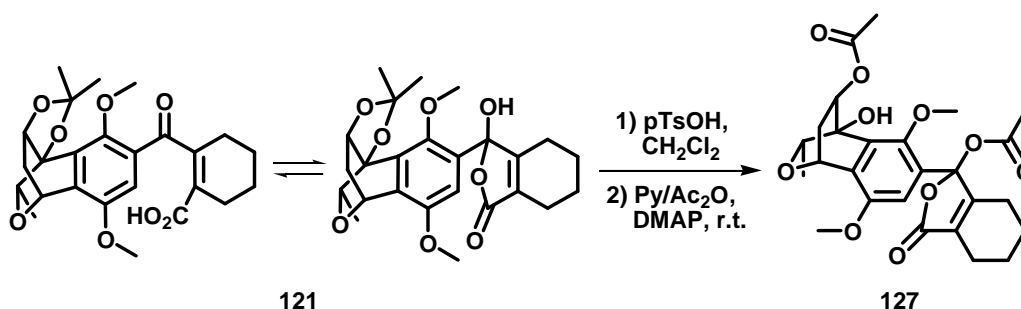
¹³C-NMR: (125 MHz, CDCl₃): δ = 21.6 (C8, C9), 23.9 (C7, C10), 108.9 (C_{Ar}5a, C11a), 116.1 (C_{Ar}12a), 119.0 (C_{Ar}4), 124.01 (C_{Ar}2), 133.6 (C_{Ar}4a), 136.4 (C_{Ar}3), 139.5 (C_{Ar}10a), 140.0 (C_{Ar}6a), 156.7 (C_{Ar}11, C_{Ar}6) 162.3 (C_{Ar}1), 185.7 (C5, C12).

IR: (film): 3357 (w), 2922 (s), 2853 (m), 1659 (m), 1445 (m), 1393 (m), 1289 (m), 1237 (s), 1194 (m), 1162 (m), 827 (m), 775 (m), 705 (m) cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 333.0739; found: 333.0733.

^1H -NMR, ^{13}C -NMR, MP and IR data matched literature known data.^[92]

(1*R*, 3*R*, 4*S*, 9*R*)-1'-[3-(acetoxo)-4-hydroxy-5,8-dimethoxy-9-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-(epoxymethano)naphthalen-6-yl]-3'-oxo-1',3',4',5',6',7'-hexahydro-2-benzofuran-1'-yl acetate **127**



Acid 121 [M 456]	1.00 eq	0.53 mmol	242 mg
pTsOH [M 172]	0.10 eq	0.04 mmol	7.0 mg

The acid **121** (242 mg, 0.53 mmol) was dissolved in CH_2Cl_2 (10 mL) and pTsOH (7.0 mg, 0.04 mmol) was added. The solution was stirred at room temperature. After 3 h, pyridine (6 mL), Ac_2O (2 mL) = 3/1 (8 mL), and catalytic amounts of DMAP were added and the mixture was stirred at room temperature overnight. The solution was poured into ice water and extracted with EtOAc (4×20 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried with Na_2SO_4 , filtered and evaporated under reduced pressure with *n*-heptane (3×50 mL). The crude product was purified by chromatography on silica gel (EtOAc/*n*-heptane, 1:9) to afford the acetate **127** (264 mg, 0.526 mmol, 99%) in the form of a colourless oil as an inseparable ~ 1:1 mixture of two diastereomers.

TLC: $R_f = 0.34$ (EtOAc/n-heptane, 1:9).

$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.71$ (d, 3H, $J = 6.1$ Hz, CH_3), 1.39 (d, 1H, $J = 14.7$ Hz, H-2), 1.52-1.77 (m, 5H, H-5', H-6', H-7'), 1.88 (s, 3H, OAc), 2.18 (s, 3H, OAc), 2.22-2.32 (m, 3H, H-4', H-7'), 2.77-2.83 (m, 1H, H-2), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.80-3.84 (m, 1H, H-9), 3.88 (s, 3H, OMe), 5.00 (t, 1H, $J = 7.02$ Hz, H-3), 5.12 (s, 1H, H-1), 5.17 (s, 1H, OH), 6.88 (s, 1H, H-7).

$^{13}\text{C-NMR}$: (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.3$ (CH_3), 20.0 ($\text{C}7'$), 21.0 (Ac), 21.2 ($\text{C}6'$), 21.5 ($\text{C}5'$), 21.8 (Ac), 22.2 ($\text{C}4'$), 37.0 (C2), 55.7 (OMe), 62.2 (C1), 65.9 (OMe), 72.6 (C9), 72.9 (C3), 77.4 (C4), 104.9 ($\text{C}1'$), 108.2 (C7), 127.8 (C6), 128.2 (C4a), 129.1 (C8a), 129.3 ($\text{C}3a'$), 149.5 (C8), 149.5 (C5), 160.4 ($\text{C}7a'$), 167.6 (COOCH_3), 170.3 ($\text{C}3'$), 170.4 (COOCH_3).

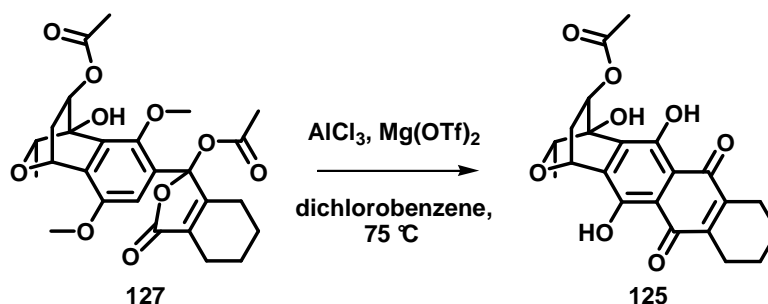
$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.82$ (d, 3H, $J = 6.1$ Hz, CH_3), 1.39 (d, 1H, $J = 12.2$ Hz, H-2), 1.52-1.77 (m, 5H, H-5', H-6', H-7'), 1.85 (s, 3H, OAc), 2.16 (s, 3H, OAc), 2.22-2.32 (m, 3H, H-4', H-7'), 2.77-2.83 (m, 1H, H-2), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.80-3.84 (m, 1H, H-9), 3.87 (s, 3H, OMe), 5.00 (t, 1H, $J = 7.0$ Hz, H-3), 5.08 (s, 1H, OH), 5.12 (s, 1H, H-1), 6.88 (s, 1H, H-7).

$^{13}\text{C-NMR}$: (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.6$ (CH_3), 20.1 ($\text{C}7'$), 21.0 (Ac), 21.2 ($\text{C}6'$), 21.6 ($\text{C}5'$), 21.9 (Ac), 22.9 ($\text{C}4'$), 36.9 (C2), 55.8 (OMe), 62.3 (C1), 65.6 (OMe), 72.4 (C9), 73.3 (C3), 77.0 (C4), 105.3 ($\text{C}1'$), 108.1 (C7), 128.1 (C6), 128.4 (C4a), 129.1 (C8a), 129.5 ($\text{C}3a'$), 149.4 (C8), 149.9 (C5), 161.1 ($\text{C}7a'$), 167.6 (COOCH_3), 170.4 ($\text{C}3'$), 170.5 (COOCH_3).

IR: (film): 3502 (w), 2925 (w), 2855 (w), 1772 (m), 1739 (m), 1463 (w), 1372 (w), 1233 (s), 1206 (s), 1044 (s), 1008 (s), 910 (m), 867 (m), 731 (s), 447 (m) cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_{10}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 525.1737; found: 525.1735.

**(1*R*, 3*R*, 4*S*, 13*R*)-4,5,12-trihydroxy-13-methyl-6,11-dioxo-
1,2,3,4,6,7,8,9,10,11-decahydro-1,4-(epoxymethano)tetracen-3-yl acetate **127****



Acetate 127 [M 502]	1.00 eq	0.04 mmol	18.8 mg
AlCl ₃ [M 133]	5.00 eq	0.19 mmol	25.0 mg
Mg(OTf) ₂ [M 322]	2.00 eq	0.08 mmol	24.2 mg

The acetate **127** (18.8 mg, 0.04 mmol) was dissolved in dry 1,3-dichloro benzene (1 mL) under an atmosphere of argon and was transferred via syringe to a tube, which was sealed with a Teflon cap, with dry AlCl₃ (25.0 mg, 0.19 mmol) and Mg(OTf)₂ (24.2 mg, 0.08 mmol). The reaction mixture was heated under microwave for 15 min to 75 °C. After cooling to room temperature, the reaction mixture was decomposed with 5% (w/w) aqueous oxalic acid solution (20 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (5 × 20 mL). The combined organic layers were dried with Na₂SO₄. The solvents were removed under reduced pressure. The remaining crude was purified by chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/CH₃CN = 1:0) to 9:1) to give the cyclised product **125** (4.70 mg 0.012 mmol, 31%) in the form of a red solid.

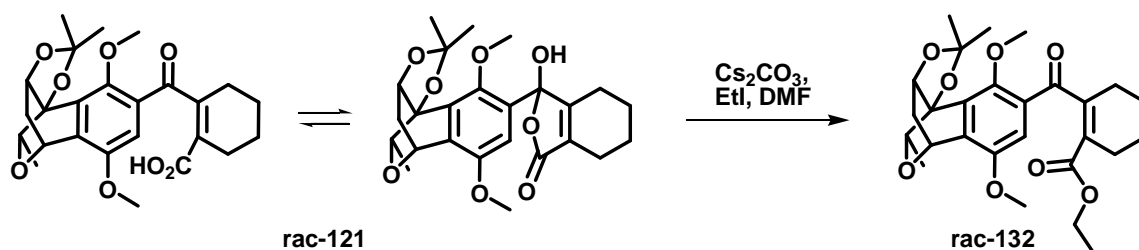
MP: *rac*-**125**: > 300°C (-)-**125**: > 300°C.

OR: (c 1.00, CHCl₃, 22 °C): [α]_D = - 0.9, [α]₅₇₈ = - 5.8, [α]₅₄₆ = - 17.6,
[α]₄₃₆ = - 25.1.

The analytical data matched with the data found before.

9.5 Versuche zur alternativen Cyclisierung über eine phenolische Aldolkondensation

(3a*R*, 5*R*, 9b*S*, 10*R*)-Ethyl 2'-[[6,9-dimethoxy-2,2,10-trimethyl-4,5-dihydro-3a*H*-5,9b-(epoxymethano)naphtho[1,2-*d*][1,3]dioxol-8-yl]carbonyl]cyclohex-1'-ene-1'-carboxylate **rac-132**



Acid rac-121 [M 459]	1.00 eq	0.50 mmol	229 mg
Cs ₂ CO ₃ [M 326]	1.20 eq	0.65 mmol	212 mg
EtI [M 156; ρ 1.94]	1.20 eq	0.65 mmol	101 mg

The acid **rac-121** (229 mg, 0.50 mmol) was dissolved in DMF (5 mL). Cs₂CO₃ (212 mg, 0.65 mmol) was added, followed by iodoethane (101 mg, 0.65 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 90 min. The reaction was stopped by adding H₂O (50 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 50 mL). The combined organic layers were dried with Na₂SO₄. The solvents were removed under reduced pressure. The remaining crude was purified by chromatography on silica gel (EtOAc/*n*-heptane, 1:4) to give the ethylester **rac-132** (235 mg, 0.48 mmol, 97%) in the form of colourless oil.

TLC: R_f = 0.60 (EtOAc/*n*-heptane, 1:1).

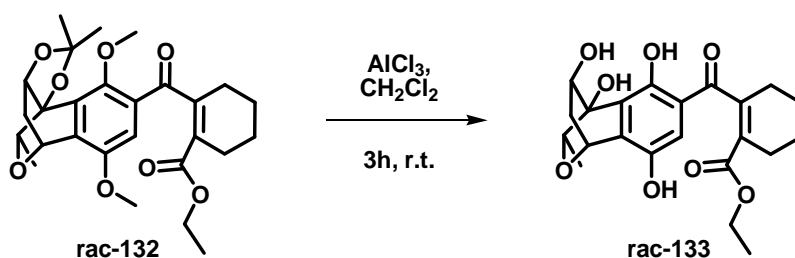
$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, d_4MeOH): 0.84 (d, 3H, $J = 6.1$ Hz, 10- CH_3), 1.03 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3), 1.35 (dd, 1H, $J = 6.1$ Hz, 12.6 Hz, H-4), 1.54 (s, 3H, CH_3), 1.55 (s, 3H, CH_3), 1.69-1.82 (m, 4H, H-4', H-5'), 2.37-2.50 (m, 4H, H-3', H-6'), 2.73 (ddd, 1H, $J = 5.3, 9.2, 12.8$ Hz, H-4), 3.70 (s, 3H, OMe), 3.90 (s, 3H, OMe), 3.98 (m, 2H, CH_2), 4.05 (q, 1H, $J = 6.1$ Hz, H-10), 4.34 (dd, 1H, $J = 6.6, 9.1$ Hz, H-3a), 5.26 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz, H-5), 7.47 (s, 1H, $\text{H}_{\text{Ar-7}}$).

$^{13}\text{C-NMR}$: (125 MHz, d_4MeOH) $\delta = 14.3$ (10- CH_3), 19.2 (CH_3), 22.7 ($\text{C4}'$), 22.8 ($\text{C5}'$), 25.8 ($\text{C6}'$), 26.8 (CH_3), 26.9 (CH_3), 29.3 ($\text{C3}'$), 33.8 (C4), 56.4 (OMe), 61.8 (CH_2), 63.5 (OMe), 65.5 (C5), 78.2 (C3a), 78.9 (C10), 83.5 (C9b), 111.9 ($\text{C}_{\text{Ar-7}}$), 115.2 (C2), 125.6 ($\text{C1}'$), 130.1 ($\text{C}_{\text{Ar-9a}}$), 132.3 ($\text{C}_{\text{Ar-8}}$), 135.8 ($\text{C}_{\text{Ar-5a}}$), 149.5 ($\text{C}_{\text{Ar-6}}$), 154.0 ($\text{C2}'$), 154.1 ($\text{C}_{\text{Ar-9}}$), 168.8 (COO), 199.2 (CO).

IR: (film): 3407 (w), 2929 (w), 2884 (w), 2855 (w), 1714 (m), 1655 (m), 1468 (m), 1217 (s), 1041 (s), 998 (m), 717 (m) 510 (m) cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{O}_8$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 509,2151; found: 509, 2146.

(1*R*, 3*R*, 4*S*, 9*R*)-Ethyl 2'-[[3,4,5,8-tetrahydroxy-9-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-(epoxymethano)naphthalen-6-yl]carbonyl]cyclohex-1'-ene-1'-carboxylate 133



Ethyl ester rac-132 [M 487]	1.00 eq	0.50 mmol	245 mg
AlCl_3 [M 133]	20.0 eq	10.0 mmol	1.33 g

Aluminium trichloride (1.33 g, 10 mmol) was added to a solution of the ethyl ester **rac-132** (245 mg, 0.50 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL). After stirring at room temperature for 3h, the reaction mixture was decomposed with 5% (w/w) aqueous oxalic acid solution (10 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (5×50 mL). The combined organic layers were dried with Na_2SO_4 . The solvents were removed under reduced pressure. The remaining crude product was purified by chromatography on silica gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5) to give the hydroquinone **rac-133** (198 mg 0.47 mmol, 94%) in the form of a yellow oil.

TLC: $R_f = 0.37$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 97:3).

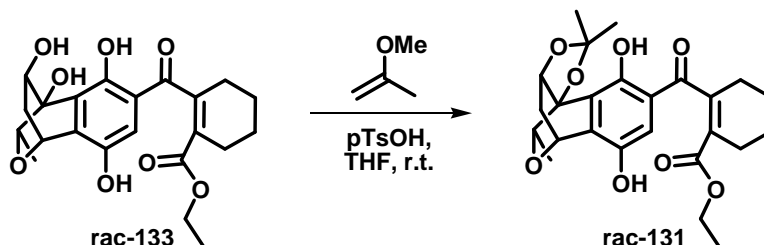
^1H -NMR: (400 MHz, d_4MeOH): $\delta = 0.89$ (d, 3H, $J = 6.1$ Hz, 9- CH_3), 1.02 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3), 1.39 (dd, 1H, $J = 6.1, 14.2$ Hz, H-2), 1.79 (m_c , 4H, H-4', H-5'), 2.38 (m_c , 2H, H-3'), 2.44 (m_c , 2H, H-6'), 2.66 (ddd, 1H, $J = 3.5, 8.6, 14.2$ Hz, H-2), 3.74 (q, 1H, $J = 6.1$ Hz, H-9), 3.91 (m, 1H, H-3), 3.94 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2), 5.06 (dd, 1H, $J = 1.8, 3.3$ Hz, H1), 7.01 (s, 1H, $\text{H}_{\text{Ar-7}}$).

^{13}C -NMR: (125 MHz, d_4MeOH): $\delta = 14.0$ (9- CH_3), 16.9 (CH_3), 22.5 ($\text{C4}'$), 22.7 ($\text{C5}'$), 25.6 ($\text{C6}'$), 29.9 ($\text{C3}'$), 38.3 (C2), 62.1 (CH_2), 64.4 (C1), 71.8 (C3), 73.7 (C9), 80.7 (C4), 115.9 (C_{Ar7}), 119.5 (C_{Ar4a}), 123.8 (C_{Ar6}), 128.9 ($\text{C1}'$), 135.9 (C_{Ar8a}), 144.7 (C_{Ar8}), 149.5 ($\text{C2}'$), 155.1 (C_{Ar5}), 167.5 (COO), 205.6 (CO).

IR: (film): 3355 (w), 2927 (m), 2859 (w), 1711 (m), 1623 (m), 1251 (s), 1074 (m), 1044 (s), 791 (m), 762 (m), 727 (m) cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{O}_8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 419,1706; found: 419,1700.

(3a*R*, 5*R*, 9b*S*, 10*R*)-Ethyl 2'-[[6,9-dihydroxy-2,2,10-trimethyl-4,5-dihydro-3a*H*-5,9b-(epoxymethano)naphtho[1,2-*d*][1,3]dioxol-8-yl]carbonyl]cyclohex-1'-ene-1'-carboxylate **131**



Dihydroxy hydroquinone rac-133 [M 418]	1.00 eq	0.55 mmol	230 mg
pTsOH [M 190]	0.03 eq	0.02 mmol	3.00 mg
2-methoxypropene [M 72]	3.50 eq	1.93 mmol	139 mg

The dihydroxy hydroquinone **rac-133** (230 mg, 0.55 mmol) and pTsOH (3.0 mg, 0.02 mmol) were dissolved in dry THF (15 mL) under an atmosphere of argon. The solution was cooled to 0 °C and 2-methoxypropene (139 mg, 1.93 mmol) was added. After being kept at room temperature for 14 h, the mixture was treated with sat. aq. NaHCO₃ solution (50 mL). The aqueous phase was extracted with EtOAc (5 × 20 mL). The combined organic phases were washed with brine and dried with Na₂SO₄. The solvents were removed under reduced pressure. The remaining crude product was purified by chromatography on silica (EtOAc/*n*-heptane = 1:9) to give the acetonide **rac-131** (239.6 mg, 0.43 mmol, 78%) in the form of a yellow oil.

TLC: $R_f = 0.45$ [EtOAc/*n*-hexane, 1:1 + 1 drop NEt₃].

¹H-NMR: (500 MHz, d₄MeOH): $\delta = 0.76$ (d, 3H, $J = 6.1$ Hz, 10-CH₃), 0.99 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, CH₃), 1.52 (dd, 1H, $J = 6.1$ Hz, 12.8 Hz, H-4), 1.55 (s, 3H, CH₃), 1.59 (s, 3H, CH₃), 1.79 (m_c, 4H, H-4', H-5'), 2.38 (m_c, 2H, H-3'), 2.44 (m_c, 2H, H-6'), 2.71-2.77 (m, 1H, H-4), 3.89-4.07 (m, 2H, CH₂), 4.04 (q, 1H, $J = 6.1$ Hz, H-10), 4.29 (dd, 1H, $J = 6.1, 9.2$ Hz, H-3a), 5.20 (d, 1H, $J = 4.9$ Hz, H-5), 7.06 (s, 1H, H_{Ar}-7).

^{13}C -NMR: (125 MHz, d_4MeOH): δ = 14.0 (10- CH_3), 17.8 (CH_3), 22.5 ($\text{C}4'$), 22.7 ($\text{C}5'$), 25.7 ($\text{C}6'$), 26.8 (CH_3), 27.3 (CH_3), 30.0 ($\text{C}3'$), 33.7 ($\text{C}4$), 62.0 (CH_2), 65.8 ($\text{C}5$), 78.2 ($\text{C}10$), 78.4 ($\text{C}3\text{a}$), 83.9 ($\text{C}9\text{b}$), 115.3 ($\text{C}2$), 116.7 ($\text{C}_{\text{Ar}7}$), 120.1 ($\text{C}_{\text{Ar}8}$), 123.6 ($\text{C}_{\text{Ar}9\text{a}}$), 128.7 ($\text{C}1'$), 136.7 ($\text{C}_{\text{Ar}5\text{a}}$), 143.5 ($\text{C}_{\text{Ar}6}$), 149.7 ($\text{C}2'$), 155.1 ($\text{C}_{\text{Ar}9}$), 167.5 (COO), 205.3 (CO).

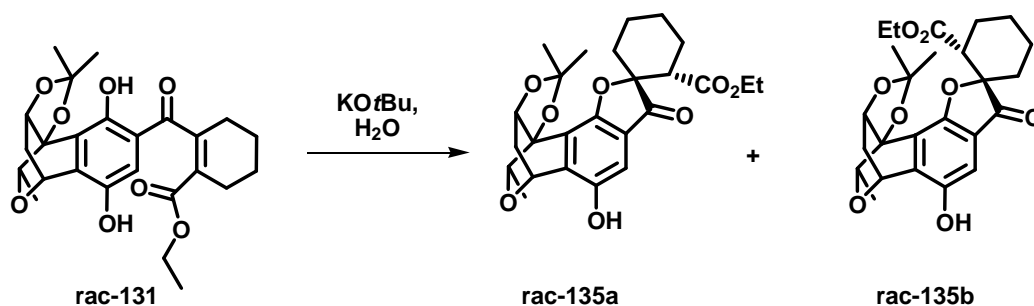
IR: (film): 3337 (w), 2980 (w), 2936 (w), 2485 (w), 1709 (m), 1617 (m), 1578 (m), 1429 (m), 1372 (m), 1244 (s), 1214 (s), 1115 (m), 1046 (m), 1001 (m), 759 (m), 504 (m).

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_8$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 481,1838; found: 481,1841.

(1*R*,2*S*,1'*S*, 11'*R*, 13'*R*, 17'*R*)-Ethyl 9'-hydroxy-15',15',17'-trimethyl-6'-oxo-4',14',16', 18'-tetraoxaspiro[cyclohexane-1,5'-pentacyclo[9.5.2.0.0.0]octadecane]-2' (10'), 3' (7'), 8'-triene-2-carboxylate
135a

and

(1*S*,2*R*,1'*S*, 11'*R*, 13'*R*, 17'*R*)-Ethyl 9'-hydroxy-15',15',17'-trimethyl-6'-oxo-4',14',16', 18'-tetraoxaspiro[cyclohexane-1,5'-pentacyclo[9.5.2.0.0.0]octadecane]-2' (10'), 3' (7'), 8'-triene-2-carboxylate
135b



Acetonide **rac-131** [M 559]

1.00 eq

0.08 mmol

35.0 mg

KOtBu [M 112]

3.00 eq

0.23 mmol

26.0 mg

The acetonide **rac-131** (35.0 mg, 0.08 mmol) was dissolved in H₂O (10 mL) and KO^tBu (26 mg, 0.23 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 15 min. The aqueous layer was extracted with EtOAc (5 × 50 mL). The combined organic layers were washed with brine and dried with Na₂SO₄. The solvent was removed under reduced pressure. The remaining crude was purified by chromatography on silica gel (EtOAc/*n*-heptane, 1:9 to 1:1) to give the diastereomeric spiro ester **rac-135a/135b** (33 mg, 0.072 mmol, 95%) in the form of colourless solid. The diastereomeric mixture was subjected to HPLC (a Luna C8(2) column packed with 5 µm silica gel, elution with 42-53% B in 20 min (A: H₂O + 0.1% TFA; B: CH₃CN + 0.1% TFA)) to afford **rac-135a** and **rac-135b**.

rac-(1*R*,2*S*,1'*S*, 11'*R*, 13'*R*, 17'*R*)-Ethyl 9'-hydroxy-15',15',17'-trimethyl-6'-oxo-4',14',16', 18'-tetraoxaspiro[cyclohexane-1,5'-pentacyclo[9.5.2.0.0.0]octadecane]-2'(10'), 3'(7'), 8'-triene-2-carboxylate **135a**

TLC: R_f = 0.39 (EtOAc/*n*-hexane-NEt₃, 1:1:0.01).

MP: 215-216 °C.

¹H-NMR: (500 MHz, d₄MeOH): δ = 0.66 (d, 3H, *J* = 6.3 Hz, 17'-CH₃), 0.92 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz, CH₂CH₃), 1.44-1.47 (m, 1H, H-3), 1.53 (d, 1H, *J* = 6.1 Hz, H-12'), 1.55 (s, 3H, CH₃), 1.59 (s, 3H, CH₃), 1.64-1.74 (m, 4H, H-4, H-5), 1.91-2.00 (m, 2H, H-6), 2.08-2.11 (m, 1H, H-3), 2.77 (ddd, 1H, *J* = 5.4, 9.1, 13.0 Hz, H-12'), 2.93 (dd, 1H, *J* = 4.3, 12.8 Hz, H-2), 3.60-3.67 (m, 1H, CH₂CH₃), 3.77-3.83 (m, 1H, CH₂CH₃), 4.04 (q, 1H, *J* = 6.31 Hz, H-17'), 4.31 (dd, 1H, *J* = 6.1, 9.2 Hz, H-13'), 5.27 (d, 1H, *J* = 4.9 Hz, H-11'), 7.01 (s, 1H, H_{Ar}-8).

¹³C-NMR: (d₄MeOH, 125 MHz) δ = 14.0 (CH₂CH₃), 17.9 (17'-CH₃), 22.7 (C3), 25.3 (C5), 25.3 (C4), 26.8 (CH₃), 28.3 (CH₃), 33.7 (C12'), 34.6 (C6), 48.3 (C2), 61.7 (CH₂CH₃), 66.2 (C-11'), 77.9 (C-13', C-17'), 83.1 (C1'), 89.9 (C5'), 107.9 (C_{Ar}8'), 115.0 (C(CH₃)₂), 122.7 (C_{Ar}7'), 122.8 (C_{Ar}2'), 138.5 (C_{Ar}10'), 146.8 (C_{Ar}3'), 164.7 (C_{Ar}9'), 171.9 (COO), 205.7 (CO).

IR: (film): 3366 (br), 2954 (w), 2938 (w), 2886 (w), 1714 (s), 1616 (w), 1464 (s), 1336 (w), 1215 (m), 1112 (s), 1967 (m), 939 (m), 768 (s) cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_8$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 481,1838; found: 481.1834.

rac-(1*S*,2*R*,1'*S*, 11'*R*, 13'*R*, 17'*R*)-Ethyl 9'-hydroxy-15',15',17'-trimethyl-6'-oxo-4',14',16', 18'-tetraoxaspiro[cyclohexane-1,5'-pentacyclo[9.5.2.0.0.0]octadecane]-2'(10'), 3'(7'), 8'-triene-2-carboxylate **135b**

MP: 200-203°C.

^1H -NMR: (500 MHz, d_4MeOH): δ = 0.67 (d, 3H, J = 6.1 Hz, 17'- CH_3), 0.87 (t, 3H, J = 7.3 Hz, CH_2CH_3), 1.45-1.60 (m, 4H, H-11', H-3, H-4), 1.45 (s, 3H, CH_3), 1.54 (s, 3H, CH_3), 1.71-1.75 (m, 2H, H-5), 1.85-1.97 (m, 2H, H-6), 2.23-2.27 (m, 1H, H-3), 2.77 (ddd, 1H, J = 5.4, 9.3, 13.1 Hz, H-12'), 3.00 (dd, 1H, J = 4.3, 12.8 Hz, H-2), 3.79-3.86 (m, 1H, CH_2CH_3), 3.90-3.96 (m, 1H, CH_2CH_3), 4.06 (q, 1H, J = 6.1 Hz, H-17'), 4.31 (dd, 1H, J = 6.1, 9.2 Hz, H-13'), 5.27 (d, 1H, J = 4.9 Hz, H-11'), 7.02 (s, 1H, $\text{H}_{\text{Ar}}\text{-8'}$).

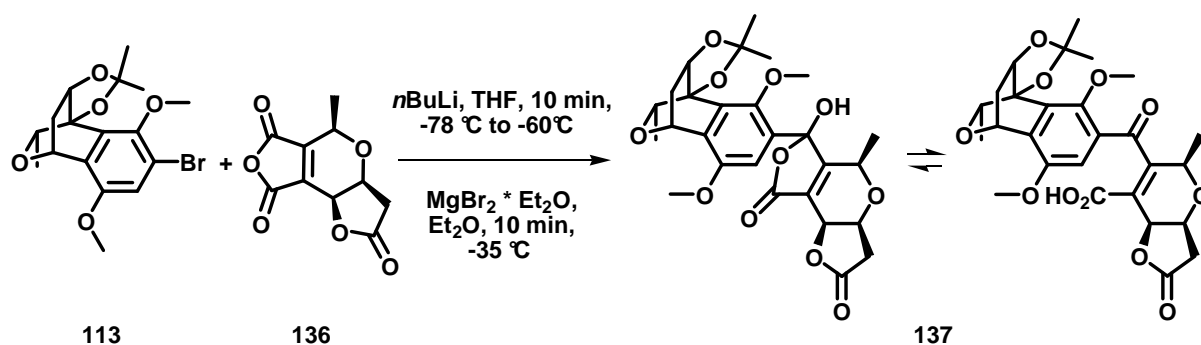
^{13}C -NMR (125 MHz, d_4MeOH) δ = 13.8 (CH_2CH_3), 17.5 (17'- CH_3), 22.3 (C3), 25.7 (C5), 25.8 (C4), 26.8 (CH_3), 28.1 (CH_3), 33.9 (C12'), 35.4 (C6), 47.7 (C2), 61.9 (CH_2CH_3), 66.2 (C11'), 77.8 (C13', C17'), 83.0 (C1'), 89.7 (C5'), 108.0 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{8'}$), 115.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 122.7 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{7'}$), 122.9 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{2'}$), 138.1 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{10'}$), 146.7 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{3'}$), 164.2 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{9'}$), 172.4 (COO), 205.9 (CO).

IR: (film): 3325 (br), 2974 (w), 2934 (w), 2865 (w), 1730 (s), 1710 (s), 1466 (s), 1381 (m), 1215 (s), 1021 (m), 942 (m), 841 (m), 753 (m) cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_8$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 481,1838; found: 481.1833.

9.6 Kupplung des A- und CD-Fragments

(3*aR*,5*R*,9*bS*,10*R*, 3*a'**S*,5'*R*,8*b'**S*)-6'-[6,9-dimethoxy-2,2,10-trimethyl-4,5-dihydro-3*aH*-5,9*b*-(epoxymethano)naphtho[1,2-*d*][1,3]dioxol-8-yl]-6'-hydroxy-5'-methyl-3',3*a'*,6',8*b'*-tetrahydro-5*H*-difuro[3',2'-*b* : 3,4-*d*]pyran-2,8-dione **137**



Bromide 113 [M 385]	1.60 eq	2.65 mmol	1.02 g
$n\text{BuLi}$ [1.6 M in <i>n</i> -heptane]	1.90 eq	3.15 mmol	1.97 mL
$\text{MgBr}_2 \times \text{Et}_2\text{O}$ [M 258]	4.00 eq	6.64 mmol	1.72 g
Diacid 100 [M 244]	1.00 eq	1.66 mmol	405 mg
SOCl_2 [M 119; ρ 1.63]			2 mL

The bromide **113** (1.02 g, 2.65 mmol) was dissolved in dry THF (25 mL) under an atmosphere of argon. The solution was cooled to -78°C and $n\text{BuLi}$ (1.97 mL, 3.15 mmol) was added. The solution was allowed to warm to -60°C for 10 min. MgBr_2 (1.72 g, 6.64 mmol) was dissolved in dry Et_2O (5 mL). It was cannulated into the mixture and was warmed to -35°C for 10 min. The solution was cooled to -78°C again and the anhydride **136** (38.5 mg, 0.25 mmol) in dry THF (5 mL) was added.

The anhydride was prepared by the diacid **100** (405 mg, 1.66 mmol), which was dissolved in CH_2Cl_2 (10 mL) and then SOCl_2 (2 mL) was added at room temperature. The solution was stirred for 30 min and the solvents were evaporated with toluene (3×100 mL) to afford **136**.

After stirring for 30 minutes the solution was allowed to warm to room temperature and was quenched with H₂O. The aqueous layer was extracted with MTBE (2 × 20 mL) and was acidified to pH 2 by slowly adding conc. HCl. The aqueous layer was extracted with EtOAc (8 × 50 mL). The combined organic layers were washed with a sat. aq. NH₄Cl-solution, dried with Na₂SO₄, filtered and the solvents were evaporated under reduced pressure. The remaining crude product was purified by chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1) to give the acid **137** (387.5 mg, 0.73 mmol, 44%) in the form of a colourless oil.

TLC: $R_f = 0.37$ (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1).

¹H-NMR (300 MHz, d₄MeOH): $\delta = 0.84$ (d, 1H, $J = 6.0$ Hz, 10-CH₃), 1.22 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz, 5'-CH₃), 1.39-1.35 (m, 1H, H-4), 1.53 (s, 6H, 2 × CH₃), 2.59 (d, 1H, $J = 17.4$ Hz, H-3''), 2.67-2.76 (m, 1H, H-4), 3.10 (dd, 1H, $J = 4.9, 17.8$ Hz, H-3''), 3.71 (s, 3H, OMe), 3.89 (s, 3H, OMe), 4.04 (q, 1H, $J = 6.0$ Hz, H-10), 4.32 (dd, 1H, $J = 6.0, 9.4$ Hz, H-5), 4.48 (dd, 1H, $J = 1.9, 4.9$ Hz, H-3a''), 4.55 (q, 1H, $J = 6.8$ Hz, H-5'), 5.17-5.20 (m, 1H, H-8b''), 5.26 (d, 1H, $J = 4.9$ Hz, H-3a), 7.53 (s, 1H, H_{Ar}-7).

¹³C-NMR: —*

* Due to the equilibrium between the keto acid and the hemi acetal, it was not possible to elucidate the structure by NMR spectroscopy. However, a full characterisation could be achieved with the subsequent compound.

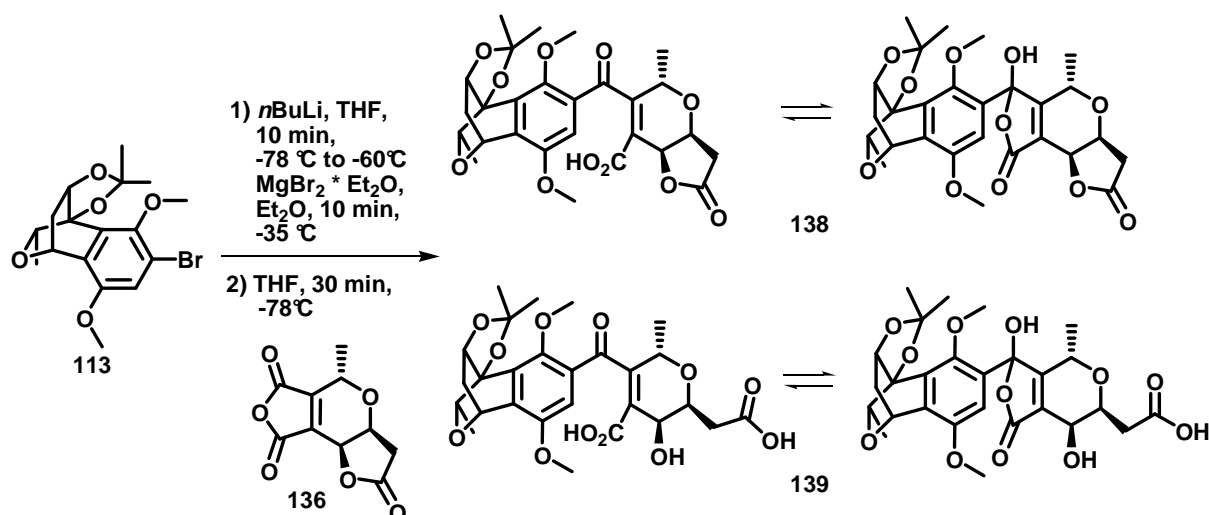
IR: (film): 3248 (br), 2982 (w), 2936 (w), 1768 (m), 1652 (m), 1470 (m), 1384 (m), 1222 (s), 1117 (s), 1043 (s), 992 (s), 903 (w) 510 (w) cm⁻¹.

HRMS (ESI): m/z calcd for C₂₇H₃₀O₁₁ [M+Na]⁺: 553.1686; found: 553.1680.

(3a*R*,5*S*,9b*S*,10*R*,3a'*S*,5'*R*,8b'*S*)-6'-[6,9-dimethoxy-2,2,10-trimethyl-4,5-dihydro-3a*H*-5,9b-(epoxymethano)naphtho[1,2-*d*][1,3]dioxol-8-yl]-6'-hydroxy-5-methyl-3',3a',6',8b'-tetrahydro-5*H*-difuro[3',2'-*b*:3,4-*d*]pyran-2,8-dione 138

and

[(3a*R*,5*S*,9b*S*,10*R*,4'*R*,6'*S*,7'*R*)-3'-[6,9-dimethoxy-2,2,10-trimethyl-4,5-dihydro-3a*H*-5,9b-(epoxymethano)naphtho[1,2-*d*][1,3]dioxol-8-yl]-3',7'-dihydroxy-4' methyl-1'-oxo-1',4',6',7'-tetrahydro-3*H*-furo[3,4-*c*]pyran-6'-yl]acetic acid 139



Bromide 113 [M 385]	1.70 eq	2.60 mmol	1.00 g
<i>n</i> BuLi [1.6 M in <i>n</i> -heptane]	2.00 eq	3.01 mmol	1.91 mL
MgBr ₂ × Et ₂ O [M 258]	4.00 eq	6.12 mmol	1.58 g
Diacid 101 [M 244]	1.00 eq	1.53 mmol	373 mg
Thionylchloride			1.50 mL

The bromide **113** (1.00 g, 2.60 mmol) was dissolved in dry THF (25 mL) under an atmosphere of argon. The solution was cooled to -78 °C and *n*BuLi (1.91 mL, 3.01 mmol) was added. The solution was allowed to warm to 60 °C for 10 min. MgBr₂ (1.58 g, 6.12 mmol) was dissolved in dry Et₂O (5 mL).

It was canulated into the mixture and was warmed to $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 10 min. The solution was then cooled to -78°C again and the anhydride **136** (38.5 mg, 0.25 mmol) in dry THF (5 mL) was added.

The anhydride was prepared by the diacid **101** (373 mg, 1.53 mmol), which was dissolved in CH_2Cl_2 and SOCl_2 (1.50 mL) was added at room temperature. The solution was stirred for 30 min and the solvents were evaporated with toluene ($3 \times 100\text{ mL}$) to afford **136**.

After stirring for 30 minutes the solution was allowed to warm to room temperature and was quenched with H_2O . The aqueous layer was extracted with MTBE ($2 \times 20\text{ mL}$) and was acidified to pH 2 by adding HCl. The aqueous layer was extracted with EtOAc ($8 \times 50\text{ mL}$). The combined organic layers were washed with a sat. aq. NH_4Cl solution, dried with Na_2SO_4 , filtered and the solvents were evaporated under reduced pressure. The remaining crude product was purified by chromatography on silica ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1) to give the acid **138** (214 mg, 0.40 mmol, 27%) and the lactone opened acid **139** (139 mg, 0.25 mmol, 16%) in the form of a yellow oil.

TLC: $R_f = 0.37$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1).

MP: $131\text{--}132\text{ }^{\circ}\text{C}$.

^1H -NMR (300 MHz, d_4MeOH): $\delta = 0.85$ (d, 1H, $J = 6.0\text{ Hz}$, 10- CH_3), 1.12-1.31 (brs, 3H, 5'- CH_3), 1.32 (dd, 1H, $J = 5.9, 13.0\text{ Hz}$, H-4), 1.52 (s, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 2.53 (d, 1H, $J = 17.8\text{ Hz}$, H-3'), 2.70 (ddd, 1H, $J = 5.1, 9.2, 12.9\text{ Hz}$, H-4), 3.12 (dd, 1H, $J = 5.3, 17.8\text{ Hz}$, H-3'), 3.72 (s, 3H, OMe), 3.88 (s, 3H, OMe), 4.04 (q, 1H, $J = 6.0\text{ Hz}$, H-10), 4.32 (dd, 1H, $J = 6.0, 9.1\text{ Hz}$, H-5), 4.66-4.74 (m, 2H, H-3a', H-5'), 5.15 (d, 2H, $J = 2.6\text{ Hz}$, H-8b'), 5.25 (d, 1H, $J = 4.9\text{ Hz}$, H-3a), 7.41 (s, 1H, H_{Ar} -7).

^{13}C -NMR: —*

* Due to the equilibrium between the keto acid and the hemi acetal, it was not possible to elucidate the structure by NMR spectroscopy. However, a full characterisation could be achieved with the subsequent compound.

IR: (film): 3296 (br), 2982 (w), 2938 (w), 1779 (m), 1649 (w), 1471 (m), 1406 (w), 1337 (w), 1222 (s), 1152 (m), 1119 (m), 1045 (s), 993 (m), 753 (s).

HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{27}H_{30}O_{11}$ $[M+Na]^+$: 553.1686; found: 553.1685.

OR: (c = 1.89, $CHCl_3$, T 24 °C) $[\alpha]_D = + 5.6$, $[\alpha]_{578} = + 5.07$, $[\alpha]_{546} = + 6.08$, $[\alpha]_{436} = -$, $[\alpha]_{365} = -$.

[(3aR,5S,9bS,10R,4'R,6'S,7'R)-3'-[6,9-dimethoxy-2,2,10-trimethyl-4,5-dihydro-3aH-5,9b-(epoxymethano)naphtho[1,2-d][1,3]dioxol-8-yl]-3',7'-dihydroxy-4'methyl-1'-oxo-1',4',6',7'-tetrahydro-3H-furo[3,4-c]pyran-6'-yl]acetic acid **139**

TLC: $R_f = 0.13$ ($CH_2Cl_2/MeOH$, 9/1).

1H -NMR: (300 MHz, d_4MeOH): $\delta = 0.84$ (d, 1H, $J = 6.0$ Hz, 10- CH_3), 1.21-1.40 (m, 4H, H-4, 5'- CH_3), 1.52 (s, 3H, CH_3), 1.53 (s, 3H, CH_3), 2.60-2.74 (m, 3H, H-4, CH_2), 3.71 (s, 3H, OMe), 3.87 (s, 3H, OMe), 4.02 (q, 1H, $J = 6.0$ Hz, H-10), 4.30 (dd, 1H, $J = 6.0, 9.1$ Hz, H-5), 4.34 (s, 1H, H-6') 4.63-4.75 (m, 2H, H-4', H-7'), 5.25 (d, 1H, $J = 4.5$ Hz, H-3a), 7.41 (s, 1H, H_{Ar-7}).

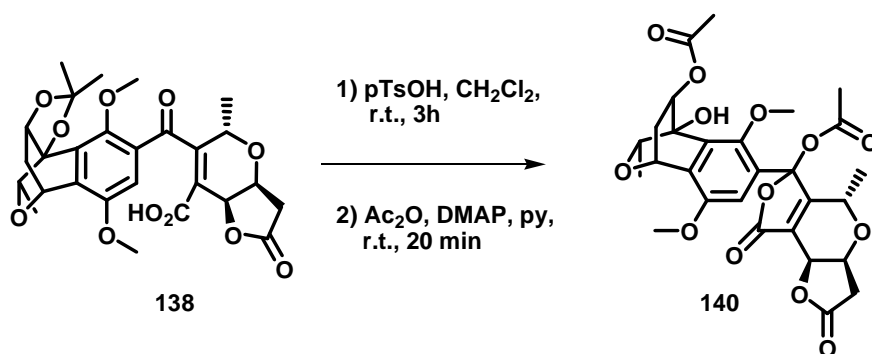
^{13}C -NMR: —*

* Due to the equilibrium between the keto acid and the hemi acetal, it was not possible to elucidate the structure by NMR spectroscopy. However, a full characterisation could be achieved with the subsequent compound.

IR: (film): 3252 (bw), 2988 (w), 2964 (w), 2930 (w), 1710 (m), 1696 (s), 1661 (m), 1647 (m), 1473 (m), 1405 (m), 1114 (s), 992 (s), 949 (m), 874 (w), 520 (w), 509 (w) cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{27}H_{32}O_{12}$ $[M+Na]^+$: 571.1791; found: 571.1786.

(1*S*,3*R*,4*S*,9*R*,3*a'S*,5'*R*,8*b'**S*)-6'-[3-(acetyloxy)-4-hydroxy-5,8-dimethoxy-9-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-(epoxymethano)naphthalen-6-yl]-5'-methyl-2',8'-dioxo-2',3',3*a'*,6',8',8*b'*-hexahydro-5'*H*-difuro[3',2'-*b*:3,4-*d*]pyran-6-yl acetate **140****



Acid 138 [M 530]	1.00 eq	0.53 mmol	242 mg
<i>p</i> TsOH [M 190]	0.10 eq	0.05 mmol	9.50 mg

The acid **138** (242 mg, 0.53 mmol) was dissolved in CH₂Cl₂ (5 mL) and *p*TsOH (9.50 mg, 0.05 mmol) was added. The solution was stirred at room temperature. After 4h pyridine (6.0 mL), Ac₂O (2.0 mL) and catalytic amounts of DMAP were added and the mixture was stirred overnight. The solution was poured into ice water and extracted with EtOAc (4 × 50 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried with Na₂SO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (EtOAc) to afford the acetate **140** (264 mg, 0.526 mmol, 99%) as a separable ~ 1:1 mixture of two possible diastereomere in the form of a yellow solid.

TLC: $R_f = 0.50$ (EtOAc).

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.90$ (d, 3H, $J = 6.1$ Hz, 9-CH₃), 0.94 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz, 5'-CH₃), 1.34 (d, 1H, $J = 14.2$ Hz, H-2), 1.87 (s, 3H, OAc), 2.26 (s, 3H, OAc), 2.67 (d, 1H, $J = 18.2$ Hz, H-3'), 2.82 - 2.94 (m, 2H, H-2, H-3'), 3.84 (s, 3H, OMe), 3.88 - 3.91 (m, 1H, H-9) 3.91 (s, 3H, OMe), 4.52 (s, 1H, OH) 4.56 (dd, 1H, $J = 1.5, 3.5$ Hz, H-3a'), 4.72 (d, 1H, $J = 6.1$ Hz, H-5'), 4.98 - 5.00 (m, 2H, H-3, H-1, H-8b'), 5.20 (dd, 1H, $J = 1.3, 3.3$ Hz, H-3), 6.96 (s, 1H, H_{Ar}-7).

^{13}C -NMR: (150 MHz, CDCl_3): δ = 17.2 (9- CH_3), 17.3 (5'- CH_3), 21.2 (CH_3), 21.9 (CH_3), 36.2 ($\text{C}3''$), 37.1 ($\text{C}2$), 56.1 (OMe), 62.4 ($\text{C}1$), 66.0 (OMe), 66.6 ($\text{C}3\text{a}''$), 67.1 ($\text{C}5''$), 68.6 ($\text{C}8\text{b}''$), 72.6 ($\text{C}9$), 74.2 ($\text{C}3$), 76.5 ($\text{C}4$, overlapping solvent signal), 103.9 ($\text{C}6''$), 108.5 ($\text{C}_{\text{Ar}}7$), 122.4 ($\text{C}8\text{a}''$), 126.4 ($\text{C}_{\text{Ar}}8\text{a}$), 129.8 ($\text{C}_{\text{Ar}}6$), 131.0 ($\text{C}_{\text{Ar}}4\text{a}$), 149.6 ($\text{C}_{\text{Ar}}5$), 150.1 ($\text{C}_{\text{Ar}}8$), 167.0 ($\text{C}5\text{a}''$), 167.0 (COCH_3), 170.4 (COCH_3), 170.4 ($\text{C}8''$), 173.9 ($\text{C}2''$).

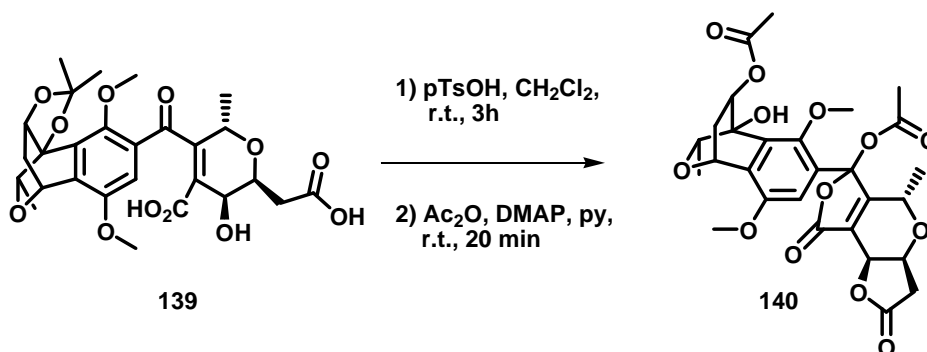
^1H -NMR: (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.92 (d, 3H, J = 6.6 Hz, 9- CH_3), 1.40 (dt, 1H, J = 1.8, 15.0 Hz, H-2), 1.45 (d, 3H, J = 6.9 Hz, 5'- CH_3), 1.84 (s, 3H, OAc), 2.21 (s, 3H, OAc), 2.55 (d, 1H, J = 17.8 Hz, H-3'), 2.80-2.93 (m, 2H, H-2, H-3'), 3.85 (s, 3H, OMe), 3.87-3.89 (m, 1H, H-9), 3.89 (s, 3H, OMe), 4.55-4.58 (s, 1H, OH), 4.63-4.66 (m, 2H, H-3a'', H-5''), 4.97-5.00 (m, 2H, H-8b''), 5.21 (dd, 1H, J = 1.2, 3.3 Hz, H-3), 7.05 (s, 1H, $\text{H}_{\text{Ar}}7$).

^{13}C -NMR: (150 MHz, CDCl_3): δ = 17.1 (9- CH_3), 17.7 (5'- CH_3), 20.9 (CH_3), 22.2 (CH_3), 36.3 ($\text{C}3''$), 36.8 ($\text{C}2$), 55.9 (OMe), 62.6 ($\text{C}1$), 66.0 (OMe), 66.6 ($\text{C}3\text{a}''$), 68.1 ($\text{C}5''$), 68.6 ($\text{C}8\text{b}''$), 72.1 ($\text{C}9$), 74.2 ($\text{C}3$), 76.5 ($\text{C}4$, overlapping solvent signal), 104.5 ($\text{C}6''$), 107.8 ($\text{C}_{\text{Ar}}7$), 122.6 ($\text{C}8\text{a}''$), 126.9 ($\text{C}_{\text{Ar}}8\text{a}$), 129.9 ($\text{C}_{\text{Ar}}6$), 131.0 ($\text{C}_{\text{Ar}}4\text{a}$), 149.8 ($\text{C}_{\text{Ar}}5$), 150.0 ($\text{C}_{\text{Ar}}8$), 166.8 ($\text{C}5\text{a}''$), 168.2 (COCH_3), 170.9 (COCH_3), 170.9 ($\text{C}8''$), 174.3 ($\text{C}2''$).

IR: (film): 2932 (w), 2854 (w), 1772 (s), 1738 (s), 1473 (w), 1373 (m), 1338 (m), 1233 (s), 1203 (s), 1042 (s), 1007 (s), 971 (w), 935 (m), 734 (w) cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{O}_{13}$ $[\text{M}]^+$: 597.1584; found: 597.1581.

(1*S*,3*R*,4*S*,9*R*,3*a'S*,5'*R*,8*b'**S*)-6'-[3-(acetyloxy)-4-hydroxy-5,8-dimethoxy-9-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-(epoxymethano)naphthalen-6-yl]-5'-methyl-2',8'-dioxo-2',3',3*a'*,6',8',8*b'*-hexahydro-5'*H*-difuro[3',2'-*b* : 3,4-*d*]pyran-6-yl acetate **140****



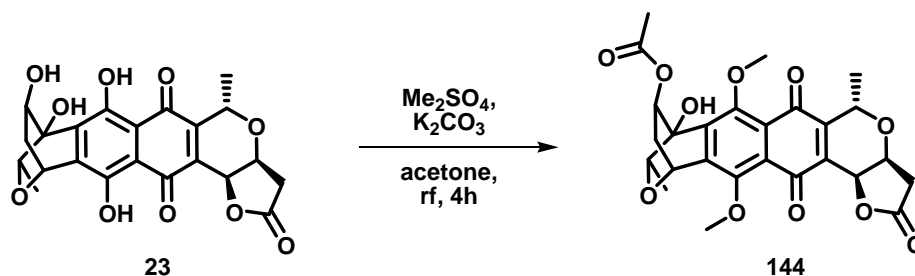
Acid 139 [M 530]	1.00 eq	0.20 mmol	105 mg
pTsOH [M 190]	0.10 eq	0.02 mmol	3.80 mg

The acid **139** (105 mg, 0.20 mmol) was dissolved in CH₂Cl₂ (5 ml) and catalytic amounts of pTsOH (3.80 mg, 0.02 mmol) were added. The solution was stirred at room temperature for 4h. When the deprotection was finished, pyridine (3 mL) and Ac₂O (1 mL) were added and the mixture was stirred overnight. The solution was poured onto ice water and extracted with EtOAc (4 × 50 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried with Na₂SO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (EtOAc) to afford the acetate **140** (111.9 mg, 0.20 mmol, 99%) as a separable ~ 1:1 mixture of two possible diastereomers in the form of a yellow solid.

The analytical data matched with the data above.

9.7 Synthese des Kupplungsproduktes 143 ausgehend von Granaticin A

9-(Acetyloxy)-7,12-dimethoxy-Granaticin 144



Granaticin A 23 [M 444]	1.00 eq	0.22 mmol	96.0 mg
Me ₂ SO ₄ [M 176; ρ 1.33]	30.0 eq	6.48 mmol	0.90 mL
K ₂ CO ₃ [M 138]	30.0 eq	6.48 mmol	896 mg

Granaticin A **23** (96.0 mg, 0.22 mmol) was dissolved in acetone (25 mL) and K₂CO₃ (896 mg, 6.48 mmol) and Me₂SO₄ (0.90 mL, 6.48 mmol) were added at room temperature. The mixture was heated under reflux for 4 h. The solution was poured into an ice bath and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 50 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried with Na₂SO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in pyridine (6 mL) and Ac₂O (2 mL) and was stirred at room temperature overnight. The solvents were removed under reduced pressure with *n*-heptane (3 × 50 mL) and the crude product was purified by chromatography on silica gel (EtOAc/*n*-heptane, 1:1) to afford the acetate **144** (49.8 mg, 0.10 mmol, 44%) in the form of a yellow solid.

TLC: R_f = 0.48 (EtOAc).

MP: 120-122 °C.

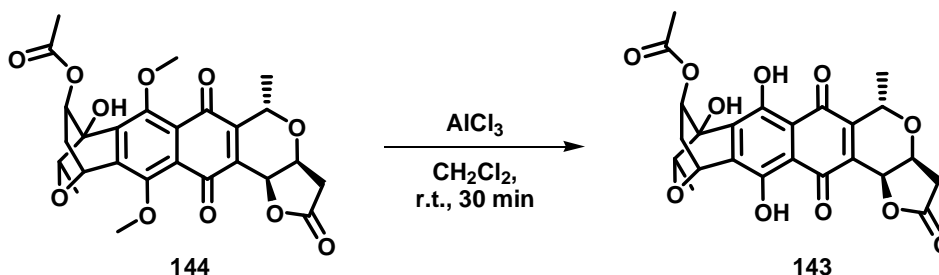
$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.92 (d, 3H, J = 6.1 Hz, 15- CH_3), 1.42-1.46 (m, 1H, 10- H_{endo}), 1.58 (d, 3H, J = 7.1 Hz, 5- CH_3), 1.95 (s, 3H, COOCH_3), 2.70 (d, 1H, J = 17.7 Hz, H-3), 2.92-3.01 (m, 2H, H-3, $\text{H}_{\text{exo-10}}$), 3.91 (s, 3H, OMe), 3.93-3.97 (m, 1H, H-15), 3.99 (s, 3H, OMe), 4.30 (dd, 1H, J = 3.0, 5.0 Hz, H-3a), 5.04 (q, 1H, J = 7.1 Hz, H-5), 5.11 (d, 1H, J = 6.6 Hz, H-9), 5.24 (s, 1H, H-11), 5.30 (d, 1H, J = 3.0 Hz, H-14), 5.64 (s, 1H, OH-8).

$^{13}\text{C-NMR}$: (125 MHz, CDCl_3): δ = 16.8 (15- CH_3), 18.8 (5- CH_3), 21.1 (COOCH_3), 37.0 (C3, C10), 62.9 (C11), 63.3 (OMe), 64.2 (OMe), 66.6 (C3a), 66.7 (C5), 68.6 (C14), 72.8 (C9), 72.8 (C15), 77.6 (C8, overlapping CDCl_3), 124.5 (C12a), 124.7 (C6a), 134.3 (C5a), 136.7 (C7a), 142.7 (C11a), 148.9 (C13a), 150.6 (C12), 155.1 (C7), 170.4 (COOCH_3), 174.1 (C2), 181.5 (C13), 182.6 (C6).

IR: (film): 3481 (bw), 2929 (m), 2854 (w), 1788 (m), 1739 (s), 1664 (s), 1410 (w), 1327 (m), 1235 (s), 1153 (m), 1080 (m), 1056 (m), 1038 (m), 912 (w), 757 (m) cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{O}_{11}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 537.1373; found: 537.1370.

OR: (c 1.16, CHCl_3 , 22 °C): $[\alpha]_{\text{D}}$ = - 70.1, $[\alpha]_{578}$ = - 69.8, $[\alpha]_{546}$ = - 60.8, $[\alpha]_{436}$ = - 28.9.

9-(Acetyloxy)-Granaticin **143**

Acetate 144 [M 514]	1.00 eq	0.04 mmol	21.1 mg
AlCl ₃ [M 133]	10.0 eq	0.40 mmol	54.6 mg

AlCl₃ (54.6 mg, 0.40 mmol) was added to a solution of the acetate **144** (21.1 mg, 0.04 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL) at 0 °C. After stirring at room temperature for 30 min, the reaction mixture was decomposed with 5% (w/w) aqueous oxalic acid solution (20 mL) and was extracted with CH₂Cl₂ (5 × 20 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried with Na₂SO₄ and filtered. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash column chromatography on silica (CH₂Cl₂/CH₃CN/CH₃COOH, 9:1:0.01) to afford the acetate **143** (18.5 mg, 0.038 mmol, 95%) in the form of a red solid.

TLC: $R_f = 0.40$ (CH₂Cl₂/CH₃CN, 9:1).

MP: > 300 °C.

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.04$ (d, 3H, $J = 6.1$ Hz, CH₃-15), 1.50 (d, 1H, $J = 15.3$ Hz, H_{endo}-10), 1.60 (d, 3H, $J = 7.3$ Hz, CH₃-5), 1.97 (s, 3H, COOCH₃), 2.74 (d, 1H, $J = 17.7$ Hz, H-3), 2.88 (ddd, 1H, $J = 3.4, 8.3, 15.3$ Hz, H_{exo}-10), 2.99 (dd, 1H, $J = 4.9, 17.7$ Hz, H-3), 3.93 (q, 1H, $J = 6.1$ Hz, H-15), 4.75 (s, 1H, H-3a), 5.11 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz, H-5), 5.21-5.26 (m, 2H, H-9, H-11), 5.34 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, H-14), 5.97 (s, 1H, OH-8), 12.85 (s, 1H, OH), 12.85 (s, 1H, OH).

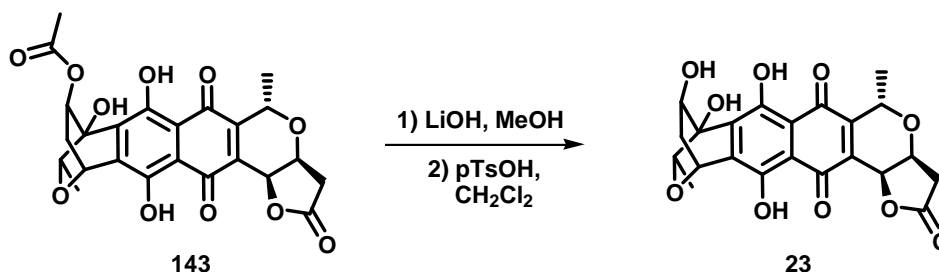
^{13}C -NMR: (125 MHz, CDCl_3): δ = 16.9 (CH_3 -15), 18.4 (CH_3 -5), 21.1 (COOCH_3), 36.1 (C10), 37.1 (C3), 61.7 (C11), 66.4 (C3a), 67.0 (C5), 68.8 (C14), 73.0 (C9), 73.1 (C15), 78.0 (C8), 110.5 (C12a), 111.7 (C6a), 131.6 (C13a), 138.2 (C7a), 145.0 (C11a), 146.2 (C5a), 167.5 (C6), 168.9 (C13), 169.7 (C12), 170.5 (COOCH_3), 174.1 (C2), 175.9 (C7).

IR: (film): 3501 (bw), 2955 (m), 2925 (m), 2854 (m), 1790 (m), 1740 (s), 1609 (m), 1434 (m), 1372 (m), 1240 (s), 1196 (m), 1143 (m), 1079 (m), 992 (w), 757 (w) cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{O}_{11}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 509.1060; found: 509.1055.

OR: (c 1.09, CHCl_3 , 22 °C): $[\alpha]_{\text{D}}$ = - 6.9, $[\alpha]_{578}$ = - 6.6, $[\alpha]_{546}$ = - 4.9, $[\alpha]_{436}$ = - 2.8.

Granaticin A 23



Acetate 143 [M 486]	1.00 eq	0.03 mmol	15.2 mg
1M LiOH			2.00 mL

The acetate **143** (15.2 mg, 0.03 mmol) was dissolved in MeOH (10 mL) and an aqueous 1M LiOH solution (2 mL) was added. The reaction mixture was stirred for 30 min at room temperature and was poured into a mixture of CH_2Cl_2 (50 mL) and H_2O (50 mL). The organic layer was separated, the aqueous layer was acidified to pH 1 with conc. HCl and was extracted with EtOAc (5×30 mL).

The combined organic layers were washed with brine, dried with Na₂SO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The remaining crude product was dissolved in CH₂Cl₂ (30 mL) and catalytic amounts of pTsOH were added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1h and was poured into H₂O (50 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 50 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried with Na₂SO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/CH₃CN/CH₃COOH, 9:1:0.01) to afford Granaticin A **23** (11.1 mg, 0.025 mmol, 83%) in the form of a red solid.

TLC: R_f = 0.53 in (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1).

MP: 220-224 °C.

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.03 (d, 3H, *J* = 6.1 Hz, CH₃-15), 1.55 (d, 1H, *J* = 14.7 Hz, H_{endo}-10), 1.59 (d, 3H, *J* = 7.3 Hz, CH₃-5), 2.71-2.76 (m, 1H, H_{exo}-10), 2.73 (d, 1H, *J* = 17.7 Hz, H-3), 2.98 (dd, 1H, *J* = 4.9, 17.7 Hz, H-3), 3.80 (q, 1H, *J* = 6.1 Hz, H-15), 4.03 (dd, 1H, *J* = 1.8, 7.9 Hz, H-9), 4.74 (dd, 1H, *J* = 3.0, 4.9 Hz, H-3a), 5.20 (dd, 1H, *J* = 1.8, 3.7 Hz, H-11), 5.22 (q, 1H, *J* = 6.7 Hz, H-5), 5.33 (d, 1H, *J* = 3.1 Hz, H-14), 6.36 (s, 1H, OH-8), 12.79 (s, 1H, OH), 12.89 (s, 1H, OH).

¹³C-NMR: (125 MHz, CDCl₃): δ = 16.7 (CH₃-15), 18.4 (CH₃-5), 36.5 (C10), 37.1 (C3), 61.9 (C11), 66.3 (C3a), 67.0 (C5), 68.9 (C14), 71.1 (C9), 73.0 (C15), 80.8 (C8), 110.5 (C12a), 111.7 (C6a), 131.1 (C13a), 138.5 (C7a), 145.5 (C11a, C5a), 165.2 (C6), 166.9 (C13), 171.9 (C12), 174.1 (C2), 178.7 (C7).

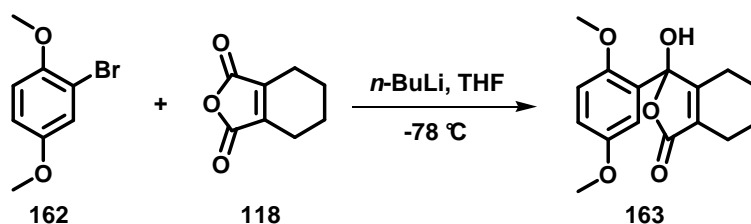
IR: (film): 3445 (bw), 2923 (m), 2853 (m), 1785 (m), 1770 (m), 1606 (s), 1568 (m), 1410 (s), 1261 (s), 1141 (s), 1083 (s), 1067 (s), 989 (s), 922 (m), 778 (s), 447 (s) cm⁻¹.

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₂₂H₂₀O₁₀ [M + Na]⁺: 467.0954; found: 467.0950.

¹H-NMR, MP and IR data matched literature known data.^[53,55]

9.8 Synthese der Spiroverbindung

3-(2',5'-dimethoxyphenyl) -3-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-2-benzofuran-1-one **163**



1-Bromo-2,5-dimethoxybenzene 162 [M 217]	1.0 eq	4.79 mmol	1.04 g
<i>n</i> -BuLi [1.6 M in <i>n</i> -hexane]	1.2 eq	5.75 mmol	3.60 mL
3,4,5,6-Tetrahydrophthalic anhydride 118 [M 152]	1.0 eq	4.79 mmol	0.73 g

1-Bromo-2,5-dimethoxybenzene **162** (1.04 g, 4.79 mmol) was dissolved in dry THF (20 mL) and the solution was cooled to -80 °C under an atmosphere of argon. *n*-BuLi (1.6 M solution in *n*-hexane, 3.60 mL, 5.75 mmol) was added and the solution was stirred at -80 °C for 20 sec. 3,4,5,6-tetrahydrophthalic anhydride **118** (0.73 g, 4.79 mmol), dissolved in THF (10 mL), was added rapidly, keeping the temperature below -70 °C. The mixture was warmed to room temperature for over an hour and then poured into a mixture of EtOAc and sat. aq. NH₄Cl solution. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (5 × 50 mL). The combined organic layers were dried with MgSO₄. The solvents were removed under reduced pressure. The remaining oil was purified by chromatography on silica gel (EtOAc/*n*-heptane = 1:2) to give the hemi acetal **163** (556.2 mg, 1.92 mmol, 40%) in the form of a colourless oil.

TLC: $R_f = 0.45$ (EtOAc/*n*-heptane, 1:1 + 1 drop NEt₃).

MP: 47 °C.

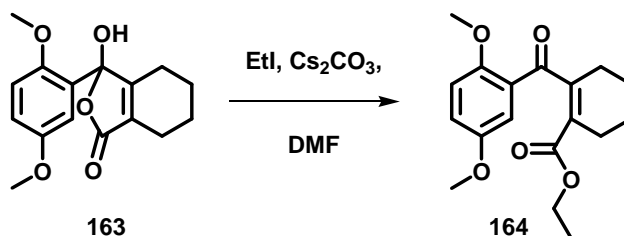
¹H-NMR: (400 MHz, d₄MeOH): δ = 1.70-1.79 (m, 5H, H-5, H-6, H-7), 2.24 (m, 3H, H-4), 3.64 (s, 3H, OMe), 3.77 (s, 3H, OMe), 6.92 (m, 2H, C3', C4'), 7.33 (s, 1H, H-6').

¹³C-NMR: (125 MHz, d₄MeOH): δ = 20.8 (C4), 22.6 (C5, C6, C7), 56.1 (OMe), 57.0 (OMe), 106.4 (C3), 114.6 (C4'), 115.5 (C6'), 116.2 (C3'), 126.9 (C1'), 128.8 (C7a), 152.6 (C2'), 155.0 (C5'), 163.9 (C3a), 174.7 (C1).

IR: (film): 3353 (br), 2998 (w), 2932 (w), 2836 (w), 1734 (s), 1691 (m), 1496 (s), 1463 (m), 1449 (m), 1432 (m), 1305 (w), 1274 (s), 1223 (s), 1158 (s), 1038 (s), 1021 (s), 975 (m), 884 (m), 862 (m), 808 (m), 728 (s) cm⁻¹.

HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₆H₁₈O₅ [M+ Na]⁺: 313.1052; found: 313.1046.

Ethyl 2-[(2',5'-dimethoxyphenyl)carbonyl]cyclohex-1-ene-1-carboxylate **164**



Hemi acetal 163 [M 290]	1.0 eq	1.23 mmol	357 mg
EtI [M 156; ρ 1.93]	1.2 eq	1.48 mmol	119 μ L
Cs ₂ CO ₃ [M 326]	1.3 eq	1.60 mmol	521 mg

The hemi acetal **163** (357 mg, 1.23 mmol) was dissolved in DMF (10 mL) at room temperature. Cs₂CO₃ (521 mg, 1.60 mmol) was added, followed by EtI (119 μ L, 1.48 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h. After completion of the reaction, toluene (3 \times 50 mL) was added and the solvents were removed at reduced pressure. The remaining crude was dissolved in EtOAc and washed with brine.

The organic layer was dried with MgSO_4 and the solvent was removed at reduced pressure. The remaining oil was purified by chromatography on silica gel (EtOAc/*n*-heptane = 1:9) to give the ethyl ester **164** (375.9 mg, 1.18 mmol, 96%) in the form of a colourless oil.

TLC: $R_f = 0.56$ (EtOAc/*n*-heptane, 1:1).

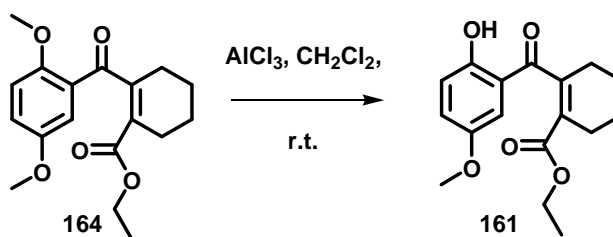
^1H -NMR: (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.00$ (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3), 1.71-1.73 (m, 4H, H-4, H-5), 2.32-2.37 (m, 2H, H-3, H-6), 3.76 (s, 3H, OMe), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.94 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2), 6.88 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz, H-6'), 7.04 (dd, 1H, $J = 3.0, 9.1$ Hz, H-4'), 7.50 (d, 1H, $J = 3.0$ Hz, H-3').

^{13}C -NMR: (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.9$ (CH_3), 21.9 (C4, C5), 24.9 (C6), 28.1 (C3), 56.0 (OMe), 56.8 (OMe), 60.6 (CH_2), 114.0 (C6'), 114.3 (C3'), 121.6 (C4'), 124.1 (C1'), 126.2 (C1), 152.9 (C2'), 153.8 (C5'), 154.1 (C2), 167.0 (COO), 197.0 (CO).

IR: (film): 2935 (w), 2859 (w), 2835 (w), 1705 (s), 1655 (m), 1493 (s), 1463 (m), 1412 (m), 1276 (s), 1242 (s), 1216 (s), 1143 (m), 1041 (s), 1017 (m), 812 (w), 725 (w) cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 341.1365; found: 341.1359.

Ethyl 2-[(2'-hydroxy-5'-methoxyphenyl)carbonyl]cyclohex-1-ene-1-carboxylate **161**



Ethyl ester 164 [M 318]	1.0 eq	0.31 mmol	100 mg
AlCl ₃ [M 133]	10.0 eq	3.10 mmol	419 mg

Aluminium trichloride (419 mg, 3.10 mmol) was added to a solution of the ethyl ester **164** (100 mg, 0.31 mmol) in CH₂Cl₂ (10 ml). After stirring at room temperature for 30 min, the reaction mixture was decomposed with 5% (w/w) aq. oxalic acid solution. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 50 mL). The combined organic layers were dried with MgSO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. The remaining oil was purified by chromatography on silica gel (EtOAc/*n*-heptane, 1:9) to give the ethyl ester **161** (91.3 mg, 0.30 mmol, 97%) in the form of a colourless oil.

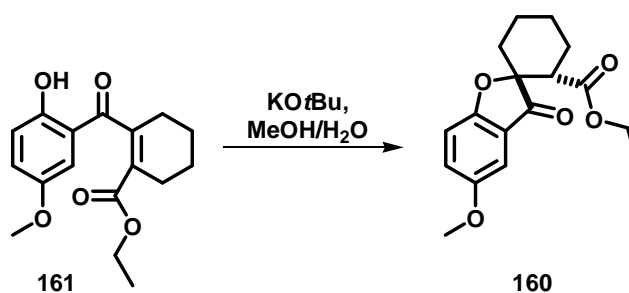
TLC: $R_f = 0.33$ (EtOAc/*n*-heptane, 1:9).

MP: 107-109 °C.

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.99 (t, 3H, J = 7.1 Hz, CH₃), 1.76 (s, 4H, H-4, H-5), 2.37-2.46 (m, 4H, H-3, H-6), 3.73 (s, 3H, OMe), 3.96 (q, 2H, J = 7.1 Hz, CH₂), 6.89 (d, 1H, J = 3.0 Hz, H-6'), 6.94 (d, 1H, J = 9.1 Hz, H-3'), 7.08 (dd, 1H, J = 3.0, 9.1 Hz, H-4'), 11.46 (s, 1H, OH).

- ^{13}C -NMR:** (125 MHz, CDCl_3): δ = 13.6 (CH_3), 21.5 ($\text{C}5$), 21.7 ($\text{C}4$), 24.6 ($\text{C}6$), 29.0 ($\text{C}3$), 56.0 (OMe), 61.2 (CH_2), 114.5 ($\text{C}6'$), 118.3 ($\text{C}1'$), 119.3 ($\text{C}3'$), 123.4 ($\text{C}4'$), 128.5 ($\text{C}1$), 147.2 ($\text{C}2'$), 151.9 ($\text{C}5'$), 156.9 ($\text{C}2$), 166.0 (COO), 204.7 (CO).
- IR:** (film): 2956 (w), 2934 (w), 2864 (w), 1705 (s), 1643 (m), 1632 (m), 1603 (s), 1591 (s), 1483 (s), 1449 (m), 1324 (m), 1281 (s), 1258 (s), 1243 (s), 1213 (s), 1185 (s), 1029 (m), 837 (s), 789 (s), 778 (s), 736 (s), 672 (m), 559 (m) cm^{-1} .
- HRMS (ESI):** m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 327.1208; found: 327.1203.

Ethyl -5'-methoxy-3-oxo-3H-spiro[1'-benzofuran-2',1-cyclohexane]-2-carboxylate **160**



Ethyl ester 161 [M 304]	1.0 eq	0.30 mmol	91.3 mg
KOtBu [M 112]	5.0 eq	1.50 mmol	168.3 mg

The ethyl ester **161** (91.3 mg, 0.30 mmol) was dissolved in a 1:1 mixture of MeOH/H₂O (20 mL) and KOtBu (168.3 mg, 1.50 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 30 min. After completion of the reaction, the mixture was poured into a mixture of CH₂Cl₂ (20 mL) and H₂O (30 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 50 mL).

The combined organic layers were washed with brine and dried with MgSO_4 . The solvents were removed under reduced pressure. The remaining oil was purified by chromatography on silica gel (EtOAc/*n*-heptane, 1:9) to give the spiro ester **160** (89.3 mg, 0.29 mmol, 95%) in the form of a colourless oil.

TLC: $R_f = 0.23$ (EtOAc/*n*-heptane, 1:9).

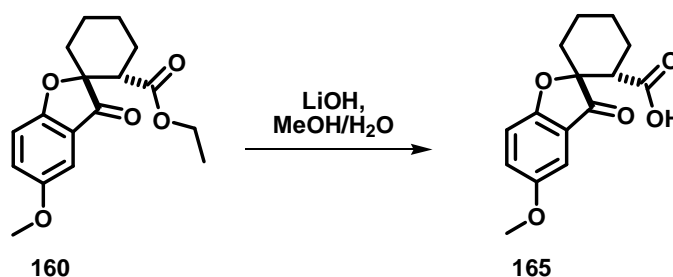
MP: 111-113 °C.

^1H -NMR: (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.83$ (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3), 1.37-4.1 (m, 1H, H-3), 1.36-1.72 (m, 4H, H-5, H-6), 1.82-1.93 (m, 2H, H-3, H-4), 1.93-2.20 (m, 1H, H-4), 2.94 (dd, 1H, $J = 4.6, 12.6$ Hz, H-2), 3.79 (s, 3H, OMe), 3.80-3.89 (m, 2H, CH_2), 6.99 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz, H-3'), 7.08 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz, H-6'), 7.18 (dd, 1H, $J = 2.8, 8.8$ Hz, H-4').

^{13}C -NMR: (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.6$ (CH_3), 21.4 (C5), 24.5 (C4, C3), 33.7 (C6), 46.7 (C2), 56.0 (OMe), 60.7 (CH_2), 89.2 (C1), 104.6 (C6'), 114.3 (C3'), 121.4 (C1'), 127.2 (C4'), 154.9 (C5'), 166.4 (C2'), 170.9 (COO), 203.6 (CO).

IR: (film): 2935 (w), 2855 (w), 1728 (s), 1705 (s), 1484 (s), 1446 (m), 1433 (m), 2267 (m), 1216 (s), 1173 (m), 1128 (m), 1025 (s), 965 (w), 924 (m), 829 (s), 763 (s), 520 (m) cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 327.1208; found: 327.1203.

5-methoxy-3-oxo-3H-spiro[1'-benzofuran-2',1-cyclohexane]-2-carboxylic acid **165**

Spiro ester 160 [M 304]	1.0 eq	0.30 mmol	91.3 mg
LiOH [M 42]	2.0 eq	0.60 mmol	25.4 mg

The spiro ester **160** (91.3 mg, 0.30 mmol) was dissolved in THF (2.5 mL). A solution of LiOH (25.4 mg, 0.60 mmol) in H₂O (0.40 mL) was added and the reaction mixture was stirred over night at room temperature. After completion the reaction mixture was poured into a 10% aq. HCl solution (10 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (5 × 50 mL). The combined organic layers were washed with brine and dried with MgSO₄. The solvents were removed under reduced pressure to give the acid **165** (71.3 mg, 0.26 mmol, 86%) in the form of a colourless solid.

TLC: $R_f = 0.14$ (EtOAc/*n*-hexane, 1:1).

MP: 167-168 °C.

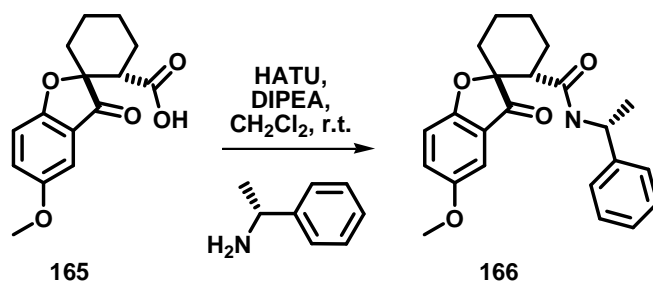
¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.42 (m, 1H, H-3), 1.64-1.73 (m, 4H, H-5, H-6), 1.88-1.94 (m, 2H, H-3, H-4), 2.17 (dd, 1H, $J = 3.3, 14.4$ Hz, H-4), 3.00 (dd, 1H, $J = 4.6, 12.6$ Hz, H-2), 3.80 (s, 3H, OMe), 6.99 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz, H-3'), 7.06 (d, 1H, $J = 3.0$ Hz, H-6'), 7.19 (dd, 1H, $J = 2.8, 8.8$ Hz, H-4').

^{13}C -NMR: (125 MHz, CDCl_3): δ = 21.3 (C5), 24.3 (C3, C4), 33.71 (C6), 46.3 (C2), 56.0 (OMe), 88.8 (C1), 104.7 (C6'), 114.4 (C3'), 121.2 (C1'), 127.4 (C4'), 154.9 (C5'), 166.4 (C2'), 174.0 (COO), 203.4 (CO).

IR: (film): 2933 (w), 1855 (w), 1732 (m), 1704 (m), 1671 (m), 1489 (s), 1437 (m), 1218 (s), 1171 (m), 1130 (m), 1025 (m), 924 (m), 767 (s), 748 (m), 633 (w) cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 299.0895; found: 299.890.

5'-methoxy-3-oxo-3H-spiro[1'-benzofuran-2',1-cyclohexane]-2-N-(1''-phenylethyl)-carboxamide 166



Acid 165 [M 276]	1.0 eq	0.09 mmol	24.2 mg
HATU [M 380]	1.5 eq	0.13 mmol	50.0 mg
DIPEA [M 129; ρ 0.74]	3.0 eq	0.26 mmol	45.0 μL
(R)-(+)-Phenylethylamine [M 121; ρ 0.95]	1.5 eq	0.13 mmol	17.0 μL

The acid **165** (24.2 mg, 0.09 mmol) was dissolved in CH_2Cl_2 (10 mL) and HATU (50.0 mg, 0.13 mmol) and DIPEA (45.0 μL , 0.26 mmol) were added. The solution was stirred at room temperature for 15 min and finally the amine (17.0 μL , 0.13 mmol) was added. The reaction mixture was stirred overnight and was quenched by addition of H_2O (20 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3×20 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried with MgSO_4 and the solvents were removed under reduced pressure.

The remaining crude was purified by chromatography on silica gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CN}$, 98:2) to give the amide **166** (29.0 mg, 0.077 mmol, 85%) in the form of colourless oil as an inseparable 1:1 mixture of two diastereomers.

TLC: $R_f = 0.12$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CN}$, 98:2).

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.20$ (d, 3H, $J = 6.6$ Hz, CH_3), 1.39-1.50 (m, 1H, H-4), 1.62-1.75 (m, 4H, H-5, H-6), 1.91-2.09 (m, 3H, H-3, H-4), 2.74-2.81 (m, 1H, H-2), 3.79 (s, 3H, 5'-OMe), 4.80-4.88 (m, 1H, CHCH_3), 5.64-5.69 (m, 1H, NH), 6.85 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz, H-6'), 6.96-7.24 (m, 7H, H-3', H-4', H-2'', H-3'', H-4'', H-5'', H-6'').

$^{13}\text{C-NMR}$: (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.5$ (C-5), 21.5 (CH_3), 24.4 (C4), 24.7 (C3), 33.5 (C6), 48.3 (C2), 48.5 (CCH_3), 55.9 (5'-OMe), 90.4 (C1), 104.4 (C6'), 114.7 (C3'), 120.9 (C1'), 126.1 (C2'', C6''), 127.4 (C3'', C5''), 128.3 (C4'), 128.5 (C4''), 142.8 (C1''), 155.8 (C5'), 166.9 (C2'), 169.0 (CON), 204.6 (CO).

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.07$ (d, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3), 1.39-1.50 (m, 1H, H-4), 1.62-1.75 (m, 4H, H-5, H-6), 1.91-2.09 (m, 3H, H-3, H-4), 2.74-2.81 (m, 1H, H-2), 3.76 (s, 3H, 5'-OMe), 4.80-4.88 (m, 1H, CHCH_3), 5.64-5.69 (m, 1H, NH), 6.96-7.24 (m, 8H, H-3', H-4', H-6', H-2'', H-3'', H-4'', H-5'', H-6'').

$^{13}\text{C-NMR}$: (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.1$ (CH_3), 21.4 (C5), 24.4 (C4), 24.8 (C3), 33.7 (C6), 48.4 (C2), 48.5 (CCH_3), 56.0 (5'-OMe), 90.2 (C1), 104.3 (C6'), 114.6 (C3'), 120.7 (C1'), 126.2 (C2'', C6''), 127.1 (C3'', C5''), 128.2 (C4'), 128.7 (C4''), 142.8 (C1''), 155.0 (C-5'), 167.1 (C-2'), 168.9 (CON), 203.8 (CO).

IR: (film): 3337 (br), 2932 (w), 2857 (w), 1701 (m), 1653 (m), 1523 (s), 1486 (m), 1151 (w), 1023 (m), 964 (w), 732 (m), 698 (s), 521 (w) cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ $[\text{M}^+ \text{Na}]^+$: 402.1681; found: 402.1676.

10. Anhang und Literatur

10.1 Anhang

10.1.1 NMR-Spektren von 4,5,12-trihydroxy-13-methyl-6,11-dioxo-1,2,3,4,6,7,8,9,10,11-decahydro-1,4-(epoxymethano)tetracen-3-yl acetate **125**

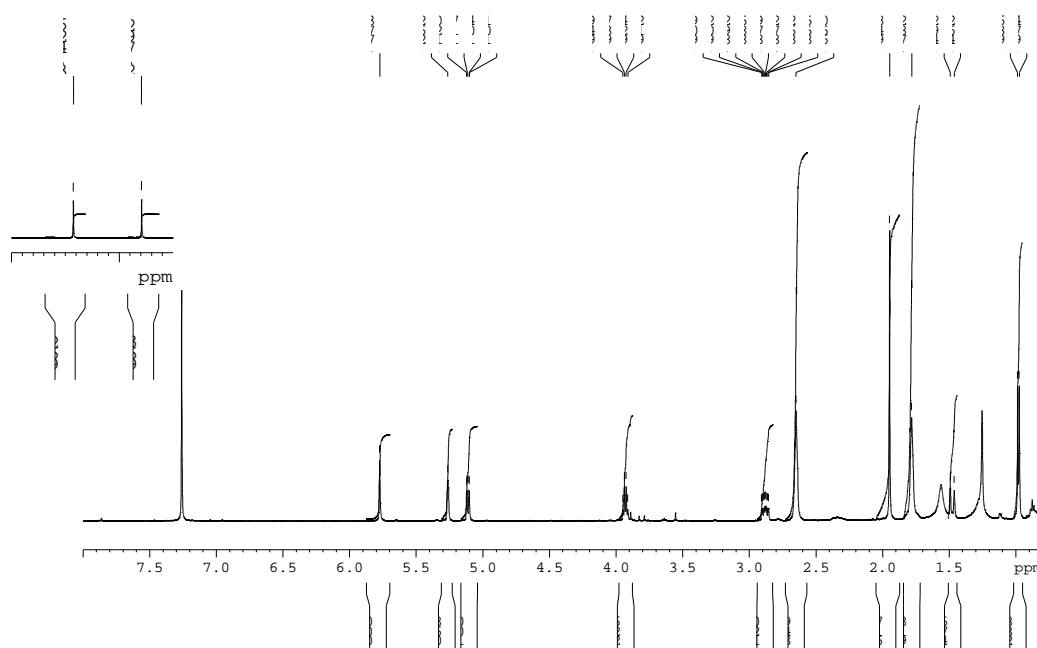


Abb. 17 ^1H -NMR-Spektrum des Pentacylus **125** (CDCl_3 , 500 MHz)

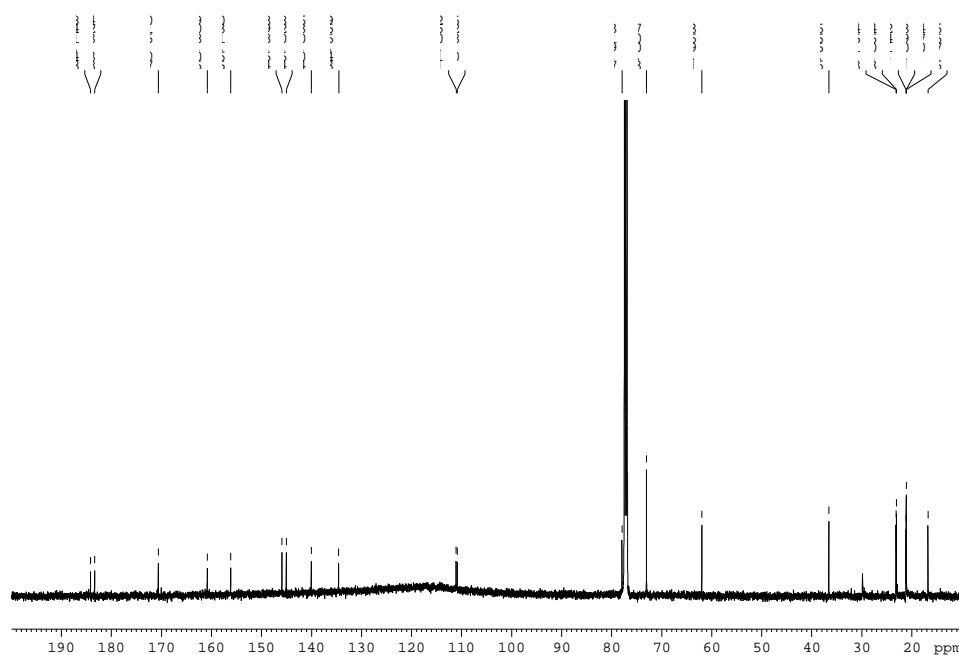


Abb. 18 ^{13}C -NMR-Spektrum des Pentacylus **125** (CDCl_3 , 125 MHz)

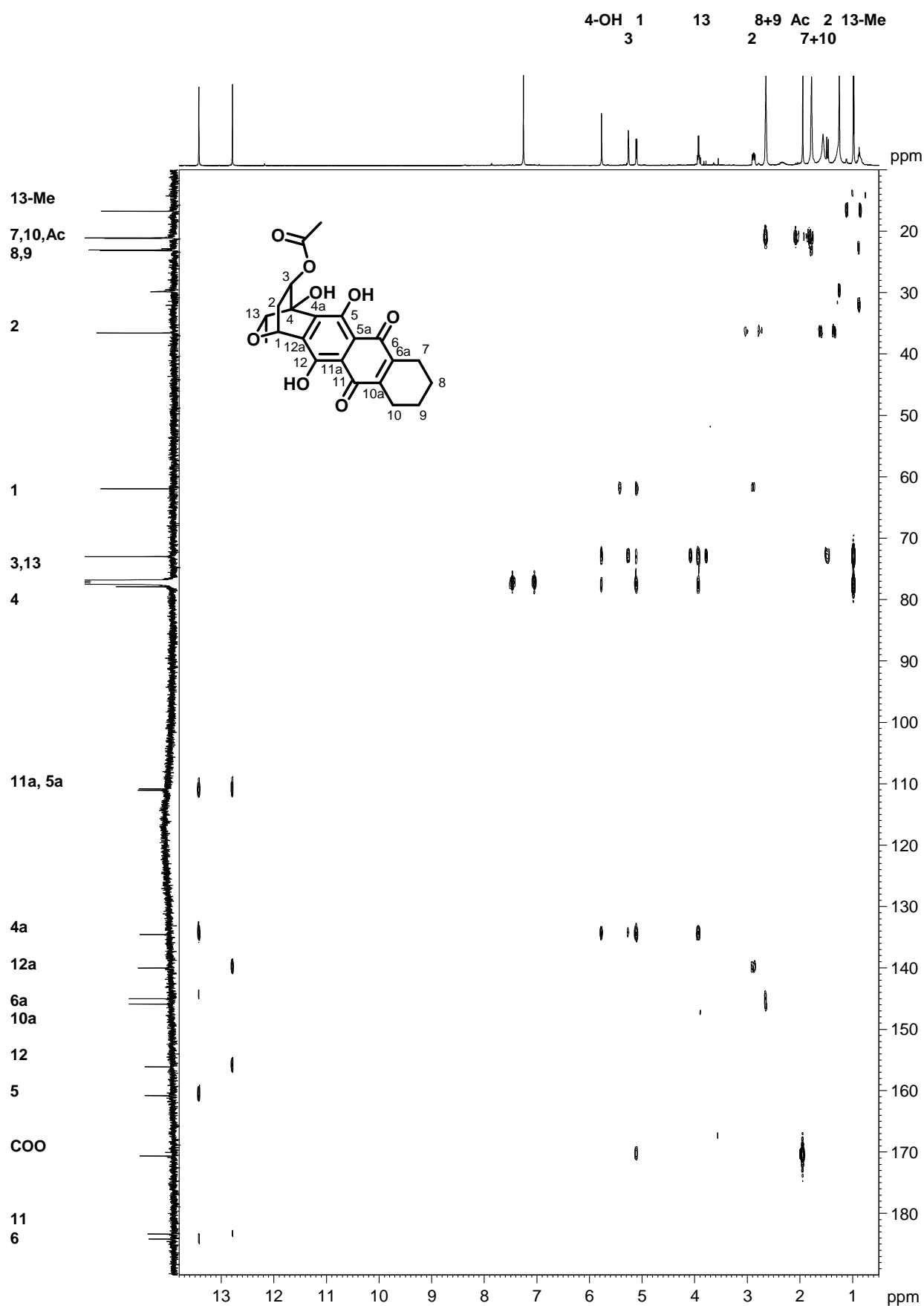
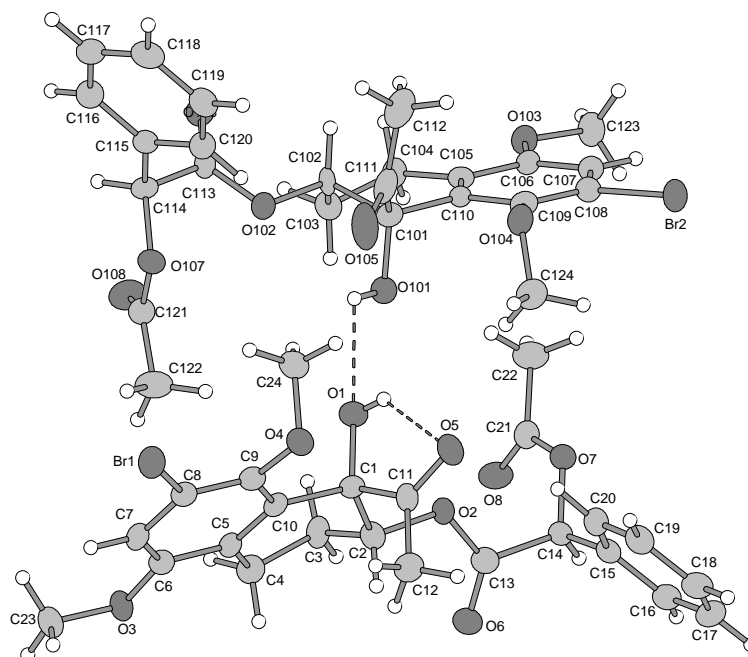


Abb. 19 HMBC-Spektrum des Pentacyclus **125** (CDCl₃, 500/125 MHz)

10.1.2 Kristallstruktur des Diols 110



Habitus, colour	prism, colourless
Crystal size	0.24 x 0.21 x 0.12 mm ³
Crystal system	Orthorhombic
Space group	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Unit cell dimensions	$a = 11.8240(2) \text{ \AA}$ $b = 15.5401(4) \text{ \AA}$ $c = 24.8985(5) \text{ \AA}$
Volume	4575.00(17) Å ³
Cell determination	22670 peaks with Theta 1.5 to 25°.
Empirical formula	C ₂₄ H ₂₅ Br O ₈
Formula weight	521.35
Density (calculated)	1.514 Mg/m ³
Absorption coefficient	1.845 mm ⁻¹
F(000)	2144

Data collection:

Diffractometer type	STOE IPDS 2
Wavelength	0.71073 Å
Temperature	100(2) K
Theta range for data collection	1.54 to 25.00°.
Index ranges	-14 ≤ h ≤ 12, -18 ≤ k ≤ 18, -29 ≤ l ≤ 29
Data collection software	STOE X-AREA
Cell refinement software	STOE X-AREA
Data reduction software	STOE X-AREA

Solution and refinement:

Reflections collected	29739
Independent reflections	8057 [R(int) = 0.0346]
Completeness to theta = 25.00°	100.0 %
Observed reflections	6197 [I > 2(I)]
Reflections used for refinement	8057
Extinction coefficient	X = 0.00028(4)

10. Anhang und Literatur

Absorption correction	Integration
Max. and min. transmission	0.8322 and 0.705
Flack parameter (absolute struct.)	-0.006(4)
Largest diff. peak and hole	0.197 and -0.203 e.Å ⁻³
Solution	direct/ difmap
Refinement	Full-matrix least-squares on F ²
Treatment of hydrogen atoms	geom, OH difmap, noref, OH refxyz
Programs used	SIR92 (Giacovazzo et al, 1993) SHELXL-97 (Sheldrick, 2008) DIAMOND 3.1 (Brandenburg, 1999)
STOE IPDS2 software	
Data / restraints / parameters	8057 / 0 / 611
Goodness-of-fit on F ²	0.799
R index (all data)	wR2 = 0.0421
R index conventional [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0253

Atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters (Å²)
for **110**. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)	Occupancy
C1	-0.2113(3)	0.52460(19)	0.20748(14)	0.0215(7)	1
C2	-0.2783(3)	0.45208(19)	0.23434(13)	0.0255(7)	1
C3	-0.2388(3)	0.36562(19)	0.21511(13)	0.0271(7)	1
C4	-0.2762(3)	0.35636(18)	0.15691(13)	0.0277(7)	1
C5	-0.2496(2)	0.43505(18)	0.12392(13)	0.0220(7)	1
C6	-0.2561(3)	0.42987(18)	0.06758(15)	0.0236(7)	1
C7	-0.2238(3)	0.49772(19)	0.03504(14)	0.0255(7)	1
C8	-0.1864(3)	0.57353(19)	0.05939(14)	0.0245(8)	1
C9	-0.1828(3)	0.58182(19)	0.11441(14)	0.0242(8)	1
C10	-0.2157(3)	0.51277(19)	0.14662(14)	0.0219(7)	1
C11	-0.2622(3)	0.61009(18)	0.22607(14)	0.0236(7)	1
C12	-0.3780(3)	0.63384(19)	0.20720(15)	0.0315(8)	1
C13	-0.3453(3)	0.43521(18)	0.32326(15)	0.0250(8)	1
C14	-0.3292(3)	0.4588(2)	0.38192(13)	0.0231(7)	1
C15	-0.3883(3)	0.54226(19)	0.39377(13)	0.0240(7)	1
C16	-0.4774(3)	0.5442(2)	0.43044(15)	0.0278(8)	1
C17	-0.5325(3)	0.6209(2)	0.44121(16)	0.0321(9)	1
C18	-0.5005(3)	0.6955(2)	0.41558(16)	0.0327(9)	1
C19	-0.4121(3)	0.69416(19)	0.37918(15)	0.0295(8)	1
C20	-0.3552(3)	0.61832(19)	0.36896(15)	0.0268(8)	1
C21	-0.1501(3)	0.39392(19)	0.39215(15)	0.0265(8)	1
C22	-0.0295(3)	0.4083(3)	0.40698(19)	0.0396(10)	1
C23	-0.3008(3)	0.3447(2)	-0.00887(14)	0.0311(7)	1
C24	-0.0355(3)	0.6747(2)	0.14440(14)	0.0356(8)	1
C101	0.2097(3)	0.5096(2)	0.29495(14)	0.0259(7)	1
C102	0.2934(3)	0.44624(19)	0.26912(12)	0.0223(7)	1
C103	0.2747(3)	0.35623(19)	0.28984(13)	0.0279(7)	1
C104	0.3076(3)	0.35525(18)	0.34905(12)	0.0256(7)	1
C105	0.2648(3)	0.43163(18)	0.38015(14)	0.0225(7)	1
C106	0.2704(3)	0.42985(18)	0.43666(14)	0.0224(7)	1
C107	0.2286(3)	0.49637(18)	0.46730(14)	0.0242(7)	1
C108	0.1813(3)	0.56736(19)	0.44163(14)	0.0251(8)	1
C109	0.1760(3)	0.57206(18)	0.38663(14)	0.0237(8)	1
C110	0.2198(3)	0.50459(19)	0.35594(13)	0.0208(7)	1
C111	0.2367(3)	0.5995(2)	0.27284(15)	0.0331(9)	1
C112	0.3461(3)	0.6395(2)	0.28838(16)	0.0399(9)	1
C113	0.3572(3)	0.43319(17)	0.17892(15)	0.0232(8)	1
C114	0.3325(3)	0.4552(2)	0.12049(14)	0.0243(7)	1
C115	0.3862(3)	0.54053(19)	0.10701(14)	0.0241(7)	1

10. Anhang und Literatur

C116	0.4761(3)	0.5439(2)	0.07128(15)	0.0279(8)	1
C117	0.5260(3)	0.6215(2)	0.05913(16)	0.0306(9)	1
C118	0.4886(3)	0.6973(2)	0.08286(16)	0.0313(8)	1
C119	0.3988(3)	0.69352(19)	0.11880(14)	0.0295(8)	1
C120	0.3482(3)	0.61613(19)	0.13073(15)	0.0269(8)	1
C121	0.1539(3)	0.3874(2)	0.11257(15)	0.0283(8)	1
C122	0.0313(3)	0.4026(2)	0.10379(19)	0.0391(10)	1
C123	0.3218(3)	0.3506(2)	0.51515(15)	0.0316(7)	1
C124	0.0149(3)	0.6480(2)	0.35428(16)	0.0380(9)	1
O1	-0.09658(18)	0.52082(14)	0.22394(9)	0.0303(5)	1
O2	-0.26191(17)	0.46416(14)	0.29189(9)	0.0245(5)	1
O3	-0.29692(18)	0.35367(13)	0.04802(8)	0.0270(5)	1
O4	-0.15496(16)	0.65914(12)	0.13834(9)	0.0268(5)	1
O5	-0.20848(17)	0.65323(13)	0.25790(9)	0.0318(5)	1
O6	-0.4280(2)	0.39784(14)	0.30772(10)	0.0330(6)	1
O7	-0.21134(17)	0.46790(13)	0.39636(9)	0.0244(5)	1
O8	-0.19117(17)	0.32708(14)	0.37788(10)	0.0345(5)	1
O101	0.09779(19)	0.48583(16)	0.28206(10)	0.0370(6)	1
O102	0.27144(17)	0.45362(13)	0.21159(9)	0.0245(5)	1
O103	0.32217(18)	0.35879(13)	0.45772(8)	0.0266(5)	1
O104	0.13596(17)	0.64452(13)	0.36081(9)	0.0283(5)	1
O105	0.1722(2)	0.63061(15)	0.24004(9)	0.0471(7)	1
O106	0.4474(2)	0.40569(15)	0.19276(10)	0.0323(6)	1
O107	0.21298(17)	0.46276(13)	0.10951(9)	0.0252(5)	1
O108	0.19809(18)	0.32039(14)	0.12278(10)	0.0375(6)	1
Br2	0.12729(2)	0.65954(2)	0.48415(2)	0.02970(8)	1
Br1	-0.14745(2)	0.66728(2)	0.01452(2)	0.02955(8)	1

10. Anhang und Literatur

Bond lengths [Å] and angles [°] for **110**.

C1-O1	1.419(4)
C1-C10	1.527(5)
C1-C11	1.530(4)
C1-C2	1.531(4)
C2-O2	1.458(4)
C2-C3	1.501(4)
C2-H2	1.0000
C3-C4	1.522(5)
C3-H3A	0.9900
C3-H3B	0.9900
C4-C5	1.507(4)
C4-H4A	0.9900
C4-H4B	0.9900
C5-C10	1.392(4)
C5-C6	1.407(5)
C6-O3	1.369(4)
C6-C7	1.383(4)
C7-C8	1.397(4)
C7-H7	0.9500
C8-C9	1.377(5)
C8-Br1	1.893(3)
C9-O4	1.381(4)
C9-C10	1.395(4)
C11-O5	1.217(4)
C11-C12	1.494(4)
C12-H12A	0.9800
C12-H12B	0.9800
C12-H12C	0.9800
C13-O6	1.202(4)
C13-O2	1.336(4)
C13-C14	1.518(5)
C14-O7	1.446(4)
C14-C15	1.503(4)
C14-H14	1.0000
C15-C20	1.390(5)
C15-C16	1.394(5)
C16-C17	1.385(5)
C16-H16	0.9500
C17-C18	1.377(5)
C17-H17	0.9500
C18-C19	1.384(5)
C18-H18	0.9500
C19-C20	1.381(4)
C19-H19	0.9500
C20-H20	0.9500
C21-O8	1.200(4)
C21-O7	1.363(4)
C21-C22	1.490(5)
C22-H22A	0.9800
C22-H22B	0.9800
C22-H22C	0.9800
C23-O3	1.424(4)
C23-H23A	0.9800
C23-H23B	0.9800
C23-H23C	0.9800
C24-O4	1.441(3)
C24-H24A	0.9800
C24-H24B	0.9800
C24-H24C	0.9800

C101-O101	1.411(4)
C101-C110	1.525(5)
C101-C111	1.534(5)
C101-C102	1.537(4)
C102-O102	1.460(4)
C102-C103	1.507(4)
C102-H102	1.0000
C103-C104	1.525(4)
C103-H10A	0.9900
C103-H10B	0.9900
C104-C105	1.505(4)
C104-H10C	0.9900
C104-H10D	0.9900
C105-C110	1.390(4)
C105-C106	1.409(5)
C106-O103	1.367(4)
C106-C107	1.377(4)
C107-C108	1.392(4)
C107-H107	0.9500
C108-C109	1.373(5)
C108-Br2	1.892(3)
C109-O104	1.381(4)
C109-C110	1.396(4)
C111-O105	1.218(4)
C111-C112	1.486(5)
C112-H11A	0.9800
C112-H11B	0.9800
C112-H11C	0.9800
C113-O106	1.199(4)
C113-O102	1.338(4)
C113-C114	1.523(5)
C114-O107	1.444(4)
C114-C115	1.508(4)
C114-H114	1.0000
C115-C116	1.387(5)
C115-C120	1.390(5)
C116-C117	1.376(5)
C116-H116	0.9500
C117-C118	1.390(5)
C117-H117	0.9500
C118-C119	1.389(5)
C118-H118	0.9500
C119-C120	1.376(4)
C119-H119	0.9500
C120-H120	0.9500
C121-O108	1.193(4)
C121-O107	1.365(4)
C121-C122	1.486(5)
C122-H12D	0.9800
C122-H12E	0.9800
C122-H12F	0.9800
C123-O103	1.436(4)
C123-H12G	0.9800
C123-H12H	0.9800
C123-H12I	0.9800
C124-O104	1.442(3)
C124-H12J	0.9800
C124-H12K	0.9800
C124-H12L	0.9800
O1-H1	0.76(4)
O101-H101	0.86(4)

10. Anhang und Literatur

O1-C1-C10	108.3(3)	C20-C15-C16	119.1(3)
O1-C1-C11	108.9(3)	C20-C15-C14	121.0(3)
C10-C1-C11	113.0(3)	C16-C15-C14	119.9(3)
O1-C1-C2	109.7(2)	C17-C16-C15	120.1(3)
C10-C1-C2	109.1(3)	C17-C16-H16	120.0
C11-C1-C2	107.7(3)	C15-C16-H16	120.0
O2-C2-C3	112.8(3)	C18-C17-C16	120.4(3)
O2-C2-C1	105.4(3)	C18-C17-H17	119.8
C3-C2-C1	111.0(3)	C16-C17-H17	119.8
O2-C2-H2	109.2	C17-C18-C19	119.9(3)
C3-C2-H2	109.2	C17-C18-H18	120.0
C1-C2-H2	109.2	C19-C18-H18	120.0
C2-C3-C4	107.3(3)	C20-C19-C18	120.1(3)
C2-C3-H3A	110.2	C20-C19-H19	119.9
C4-C3-H3A	110.2	C18-C19-H19	119.9
C2-C3-H3B	110.2	C19-C20-C15	120.4(3)
C4-C3-H3B	110.2	C19-C20-H20	119.8
H3A-C3-H3B	108.5	C15-C20-H20	119.8
C5-C4-C3	112.4(3)	O8-C21-O7	122.6(3)
C5-C4-H4A	109.1	O8-C21-C22	126.2(3)
C3-C4-H4A	109.1	O7-C21-C22	111.3(3)
C5-C4-H4B	109.1	C21-C22-H22A	109.5
C3-C4-H4B	109.1	C21-C22-H22B	109.5
H4A-C4-H4B	107.8	H22A-C22-H22B	109.5
C10-C5-C6	118.0(3)	C21-C22-H22C	109.5
C10-C5-C4	122.9(3)	H22A-C22-H22C	109.5
C6-C5-C4	119.1(3)	H22B-C22-H22C	109.5
O3-C6-C7	123.2(3)	O3-C23-H23A	109.5
O3-C6-C5	115.1(3)	O3-C23-H23B	109.5
C7-C6-C5	121.7(3)	H23A-C23-H23B	109.5
C6-C7-C8	118.4(3)	O3-C23-H23C	109.5
C6-C7-H7	120.8	H23A-C23-H23C	109.5
C8-C7-H7	120.8	H23B-C23-H23C	109.5
C9-C8-C7	121.4(3)	O4-C24-H24A	109.5
C9-C8-Br1	120.5(2)	O4-C24-H24B	109.5
C7-C8-Br1	118.0(3)	H24A-C24-H24B	109.5
C8-C9-O4	121.2(3)	O4-C24-H24C	109.5
C8-C9-C10	119.4(3)	H24A-C24-H24C	109.5
O4-C9-C10	119.2(3)	H24B-C24-H24C	109.5
C5-C10-C9	120.9(3)	O101-C101-C110	106.6(3)
C5-C10-C1	121.1(3)	O101-C101-C111	110.6(3)
C9-C10-C1	117.9(3)	C110-C101-C111	112.8(3)
O5-C11-C12	123.2(3)	O101-C101-C102	109.9(3)
O5-C11-C1	118.1(3)	C110-C101-C102	109.5(3)
C12-C11-C1	118.7(3)	C111-C101-C102	107.4(3)
C11-C12-H12A	109.5	O102-C102-C103	112.5(2)
C11-C12-H12B	109.5	O102-C102-C101	104.2(2)
H12A-C12-H12B	109.5	C103-C102-C101	110.9(3)
C11-C12-H12C	109.5	O102-C102-H102	109.7
H12A-C12-H12C	109.5	C103-C102-H102	109.7
H12B-C12-H12C	109.5	C101-C102-H102	109.7
O6-C13-O2	125.1(3)	C102-C103-C104	107.6(2)
O6-C13-C14	121.9(3)	C102-C103-H10A	110.2
O2-C13-C14	112.9(3)	C104-C103-H10A	110.2
O7-C14-C15	108.4(2)	C102-C103-H10B	110.2
O7-C14-C13	112.6(3)	C104-C103-H10B	110.2
C15-C14-C13	109.8(3)	H10A-C103-H10B	108.5
O7-C14-H14	108.7	C105-C104-C103	113.8(3)
C15-C14-H14	108.7	C105-C104-H10C	108.8
C13-C14-H14	108.7	C103-C104-H10C	108.8

10. Anhang und Literatur

C105-C104-H10D	108.8	C115-C116-H116	119.9
C103-C104-H10D	108.8	C116-C117-C118	120.8(3)
H10C-C104-H10D	107.7	C116-C117-H117	119.6
C110-C105-C106	117.8(3)	C118-C117-H117	119.6
C110-C105-C104	123.3(3)	C119-C118-C117	118.8(3)
C106-C105-C104	118.9(3)	C119-C118-H118	120.6
O103-C106-C107	123.7(3)	C117-C118-H118	120.6
O103-C106-C105	114.8(3)	C120-C119-C118	120.6(3)
C107-C106-C105	121.5(3)	C120-C119-H119	119.7
C106-C107-C108	119.0(3)	C118-C119-H119	119.7
C106-C107-H107	120.5	C119-C120-C115	120.4(3)
C108-C107-H107	120.5	C119-C120-H120	119.8
C109-C108-C107	121.2(3)	C115-C120-H120	119.8
C109-C108-Br2	120.2(2)	O108-C121-O107	122.5(3)
C107-C108-Br2	118.6(3)	O108-C121-C122	126.7(3)
C108-C109-O104	121.6(3)	O107-C121-C122	110.8(3)
C108-C109-C110	119.3(3)	C121-C122-H12D	109.5
O104-C109-C110	119.0(3)	C121-C122-H12E	109.5
C105-C110-C109	121.1(3)	H12D-C122-H12E	109.5
C105-C110-C101	120.2(3)	C121-C122-H12F	109.5
C109-C110-C101	118.5(3)	H12D-C122-H12F	109.5
O105-C111-C112	123.6(3)	H12E-C122-H12F	109.5
O105-C111-C101	118.2(3)	O103-C123-H12G	109.5
C112-C111-C101	117.9(3)	O103-C123-H12H	109.5
C111-C112-H11A	109.5	H12G-C123-H12H	109.5
C111-C112-H11B	109.5	O103-C123-H12I	109.5
H11A-C112-H11B	109.5	H12G-C123-H12I	109.5
C111-C112-H11C	109.5	H12H-C123-H12I	109.5
H11A-C112-H11C	109.5	O104-C124-H12J	109.5
H11B-C112-H11C	109.5	O104-C124-H12K	109.5
O106-C113-O102	125.7(3)	H12J-C124-H12K	109.5
O106-C113-C114	121.7(3)	O104-C124-H12L	109.5
O102-C113-C114	112.5(3)	H12J-C124-H12L	109.5
O107-C114-C115	107.3(2)	H12K-C124-H12L	109.5
O107-C114-C113	112.7(3)	C1-O1-H1	102(3)
C115-C114-C113	109.2(3)	C13-O2-C2	115.7(3)
O107-C114-H114	109.2	C6-O3-C23	116.8(3)
C115-C114-H114	109.2	C9-O4-C24	115.2(2)
C113-C114-H114	109.2	C21-O7-C14	114.2(2)
C116-C115-C120	119.3(3)	C101-O101-H101	103(3)
C116-C115-C114	119.9(3)	C113-O102-C102	116.3(2)
C120-C115-C114	120.8(3)	C106-O103-C123	116.9(2)
C117-C116-C115	120.2(3)	C109-O104-C124	115.1(3)
C117-C116-H116	119.9	C121-O107-C114	114.8(2)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Anisotropic displacement parameters (\AA^2) for **110**.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
C1	0.0176(16)	0.0283(16)	0.0187(17)	0.0056(13)	-0.0010(13)	-0.0002(12)
C2	0.0287(18)	0.0252(15)	0.0225(19)	-0.0006(13)	-0.0016(15)	0.0006(13)
C3	0.0359(19)	0.0277(16)	0.0176(16)	0.0035(12)	0.0043(14)	0.0029(13)
C4	0.0302(17)	0.0237(15)	0.0293(17)	0.0015(12)	0.0025(13)	-0.0011(12)
C5	0.0192(17)	0.0286(17)	0.0181(18)	0.0007(13)	0.0017(13)	0.0033(12)
C6	0.0219(17)	0.0213(16)	0.028(2)	-0.0038(13)	0.0017(14)	-0.0006(12)
C7	0.0231(16)	0.0348(18)	0.0187(18)	0.0007(13)	0.0033(13)	0.0046(13)
C8	0.0194(18)	0.0295(17)	0.025(2)	-0.0002(14)	-0.0009(15)	0.0037(13)
C9	0.0196(18)	0.0264(15)	0.027(2)	-0.0005(14)	0.0005(15)	0.0001(13)

10. Anhang und Literatur

C10	0.0175(17)	0.0246(16)	0.0238(19)	-0.0011(14)	0.0034(14)	0.0035(13)
C11	0.0309(19)	0.0233(15)	0.0165(17)	0.0002(12)	0.0034(14)	-0.0039(13)
C12	0.0289(18)	0.0297(15)	0.036(2)	-0.0016(14)	0.0011(15)	0.0039(13)
C13	0.0255(19)	0.0240(16)	0.026(2)	0.0030(13)	-0.0018(15)	-0.0003(14)
C14	0.0215(17)	0.0297(16)	0.0182(18)	0.0004(13)	-0.0015(15)	-0.0028(14)
C15	0.0226(16)	0.0310(16)	0.0184(19)	0.0003(14)	-0.0041(15)	-0.0012(14)
C16	0.0247(19)	0.0308(18)	0.028(2)	0.0005(16)	-0.0018(15)	-0.0030(14)
C17	0.0233(19)	0.036(2)	0.037(2)	-0.0028(17)	0.0033(16)	0.0003(15)
C18	0.0245(18)	0.0363(19)	0.037(2)	-0.0036(17)	-0.0056(16)	0.0028(13)
C19	0.033(2)	0.0261(16)	0.029(2)	-0.0007(14)	-0.0032(16)	-0.0024(14)
C20	0.030(2)	0.0298(16)	0.021(2)	-0.0011(14)	0.0023(15)	-0.0045(15)
C21	0.028(2)	0.0308(17)	0.0211(19)	0.0013(13)	0.0020(15)	-0.0004(14)
C22	0.027(2)	0.043(2)	0.049(2)	-0.0017(18)	-0.0059(17)	0.0031(16)
C23	0.0380(17)	0.0350(16)	0.0204(16)	-0.0021(15)	-0.0020(14)	-0.0047(14)
C24	0.0340(19)	0.0428(19)	0.0299(19)	-0.0022(15)	0.0013(14)	-0.0135(16)
C101	0.0197(17)	0.0330(17)	0.0250(19)	0.0006(14)	-0.0008(14)	0.0030(13)
C102	0.0279(17)	0.0295(15)	0.0095(16)	-0.0036(12)	-0.0002(13)	0.0047(13)
C103	0.0323(18)	0.0257(16)	0.0258(17)	-0.0004(13)	-0.0006(14)	-0.0017(13)
C104	0.0317(17)	0.0249(15)	0.0204(16)	0.0030(12)	0.0030(13)	0.0026(12)
C105	0.0177(16)	0.0249(16)	0.0248(19)	0.0001(13)	-0.0018(14)	-0.0009(12)
C106	0.0205(16)	0.0264(16)	0.0202(19)	0.0010(12)	0.0016(14)	0.0007(12)
C107	0.0231(16)	0.0283(16)	0.0213(19)	0.0015(13)	0.0010(13)	-0.0029(13)
C108	0.0240(19)	0.0285(17)	0.023(2)	-0.0014(13)	0.0010(15)	-0.0037(13)
C109	0.0211(19)	0.0236(16)	0.026(2)	0.0046(13)	0.0001(16)	0.0008(12)
C110	0.0160(17)	0.0276(16)	0.0188(18)	-0.0036(13)	0.0004(13)	-0.0012(13)
C111	0.038(2)	0.0352(19)	0.026(2)	-0.0019(15)	0.0084(16)	0.0155(15)
C112	0.053(2)	0.0279(16)	0.039(2)	0.0065(15)	0.0185(18)	0.0022(15)
C113	0.027(2)	0.0246(16)	0.0185(19)	-0.0030(12)	0.0029(15)	0.0012(14)
C114	0.0169(16)	0.0290(16)	0.027(2)	0.0009(14)	-0.0006(15)	0.0000(14)
C115	0.0190(16)	0.0330(17)	0.0203(19)	0.0011(14)	-0.0035(15)	0.0012(14)
C116	0.0281(19)	0.0280(17)	0.028(2)	-0.0002(16)	-0.0014(15)	0.0026(14)
C117	0.024(2)	0.041(2)	0.026(2)	0.0037(17)	-0.0019(15)	-0.0024(15)
C118	0.0307(19)	0.0297(18)	0.034(2)	0.0065(16)	-0.0079(16)	-0.0038(13)
C119	0.031(2)	0.0282(17)	0.029(2)	-0.0013(14)	-0.0072(16)	0.0052(14)
C120	0.026(2)	0.0309(17)	0.024(2)	-0.0004(14)	-0.0003(15)	0.0022(14)
C121	0.0259(19)	0.0331(18)	0.026(2)	-0.0021(13)	0.0008(16)	-0.0026(15)
C122	0.027(2)	0.036(2)	0.055(3)	-0.0010(18)	-0.0043(18)	-0.0015(15)
C123	0.0408(17)	0.0335(15)	0.0207(15)	0.0057(16)	0.0008(16)	0.0045(13)
C124	0.0278(18)	0.048(2)	0.038(2)	-0.0034(16)	-0.0033(15)	0.0150(15)
O1	0.0230(13)	0.0405(13)	0.0274(13)	0.0005(10)	-0.0038(9)	0.0002(10)
O2	0.0258(12)	0.0335(11)	0.0143(12)	0.0010(9)	0.0009(10)	-0.0019(9)
O3	0.0360(13)	0.0268(11)	0.0184(11)	-0.0020(9)	0.0016(9)	-0.0051(9)
O4	0.0302(12)	0.0226(10)	0.0275(13)	-0.0019(9)	0.0003(9)	-0.0055(10)
O5	0.0400(13)	0.0315(11)	0.0239(11)	-0.0031(10)	0.0002(9)	-0.0087(10)
O6	0.0290(14)	0.0446(14)	0.0255(15)	0.0025(10)	-0.0016(11)	-0.0096(11)
O7	0.0225(11)	0.0281(11)	0.0224(12)	0.0012(9)	-0.0021(10)	0.0008(9)
O8	0.0271(12)	0.0290(11)	0.0475(15)	-0.0019(12)	0.0000(10)	-0.0035(10)
O101	0.0229(13)	0.0635(15)	0.0246(12)	-0.0085(12)	-0.0041(10)	0.0070(11)
O102	0.0245(12)	0.0287(11)	0.0204(12)	-0.0001(9)	0.0002(10)	0.0039(9)
O103	0.0296(12)	0.0297(11)	0.0205(11)	0.0045(9)	0.0005(9)	0.0033(9)
O104	0.0317(13)	0.0300(11)	0.0231(13)	0.0014(9)	0.0017(9)	0.0078(9)
O105	0.0723(18)	0.0463(13)	0.0226(12)	0.0014(10)	-0.0043(12)	0.0313(13)
O106	0.0252(13)	0.0458(13)	0.0259(14)	-0.0001(11)	-0.0044(10)	0.0103(10)
O107	0.0222(11)	0.0284(11)	0.0250(13)	0.0008(9)	-0.0039(10)	-0.0006(9)
O108	0.0311(13)	0.0288(12)	0.0525(17)	0.0040(12)	0.0006(11)	0.0017(10)
Br2	0.03716(17)	0.02816(15)	0.02378(18)	-0.00353(16)	0.00285(15)	0.00343(13)
Br1	0.03786(17)	0.02725(15)	0.02355(18)	0.00397(15)	0.00352(15)	-0.00196(13)

10. Anhang und Literatur

Hydrogen coordinates and isotropic displacement parameters (\AA^2) for **110**.

	x	y	z	U(eq)	Occupancy
H2	-0.3603	0.4590	0.2256	0.031	1
H3A	-0.2725	0.3194	0.2373	0.032	1
H3B	-0.1555	0.3615	0.2177	0.032	1
H4A	-0.2381	0.3059	0.1408	0.033	1
H4B	-0.3588	0.3457	0.1559	0.033	1
H7	-0.2270	0.4929	-0.0030	0.031	1
H12A	-0.4139	0.6716	0.2337	0.047	1
H12B	-0.4235	0.5816	0.2028	0.047	1
H12C	-0.3725	0.6639	0.1727	0.047	1
H14	-0.3635	0.4126	0.4046	0.028	1
H16	-0.5002	0.4928	0.4481	0.033	1
H17	-0.5928	0.6220	0.4664	0.038	1
H18	-0.5391	0.7478	0.4229	0.039	1
H19	-0.3905	0.7455	0.3612	0.035	1
H20	-0.2929	0.6181	0.3448	0.032	1
H22A	0.0027	0.3548	0.4211	0.059	1
H22B	-0.0249	0.4533	0.4345	0.059	1
H22C	0.0130	0.4263	0.3751	0.059	1
H23A	-0.3475	0.3906	-0.0242	0.047	1
H23B	-0.3335	0.2887	-0.0181	0.047	1
H23C	-0.2240	0.3486	-0.0235	0.047	1
H24A	0.0005	0.6240	0.1604	0.053	1
H24B	-0.0238	0.7246	0.1678	0.053	1
H24C	-0.0019	0.6861	0.1091	0.053	1
H102	0.3727	0.4647	0.2770	0.027	1
H10A	0.3218	0.3149	0.2695	0.033	1
H10B	0.1943	0.3397	0.2856	0.033	1
H10C	0.2777	0.3021	0.3657	0.031	1
H10D	0.3911	0.3534	0.3518	0.031	1
H107	0.2319	0.4939	0.5054	0.029	1
H11A	0.3835	0.6625	0.2563	0.060	1
H11B	0.3947	0.5960	0.3052	0.060	1
H11C	0.3321	0.6863	0.3139	0.060	1
H114	0.3655	0.4096	0.0969	0.029	1
H116	0.5033	0.4925	0.0552	0.033	1
H117	0.5868	0.6233	0.0342	0.037	1
H118	0.5237	0.7507	0.0747	0.038	1
H119	0.3722	0.7448	0.1353	0.035	1
H120	0.2868	0.6144	0.1553	0.032	1
H12D	-0.0074	0.3474	0.0991	0.059	1
H12E	0.0208	0.4379	0.0715	0.059	1
H12F	-0.0004	0.4327	0.1349	0.059	1
H12G	0.3643	0.3984	0.5310	0.047	1
H12H	0.3572	0.2960	0.5253	0.047	1
H12I	0.2437	0.3519	0.5283	0.047	1
H12J	-0.0132	0.5913	0.3433	0.057	1
H12K	-0.0042	0.6906	0.3267	0.057	1
H12L	-0.0203	0.6645	0.3884	0.057	1
H1	-0.091(4)	0.562(2)	0.2397(18)	0.069(10)	1
H101	0.088(4)	0.508(2)	0.2507(18)	0.069(10)	1

Torsion angles [°] for **110**.

10. Anhang und Literatur

O1-C1-C2-O2	56.9(3)
C10-C1-C2-O2	175.4(2)
C11-C1-C2-O2	-61.5(3)
O1-C1-C2-C3	-65.6(3)
C10-C1-C2-C3	52.9(3)
C11-C1-C2-C3	176.0(3)
O2-C2-C3-C4	171.8(2)
C1-C2-C3-C4	-70.1(3)
C2-C3-C4-C5	47.0(3)
C3-C4-C5-C10	-12.0(4)
C3-C4-C5-C6	166.3(3)
C10-C5-C6-O3	-175.9(3)
C4-C5-C6-O3	5.7(4)
C10-C5-C6-C7	3.7(5)
C4-C5-C6-C7	-174.7(3)
O3-C6-C7-C8	178.1(3)
C5-C6-C7-C8	-1.5(5)
C6-C7-C8-C9	-0.9(5)
C6-C7-C8-Br1	-177.9(2)
C7-C8-C9-O4	-174.5(3)
Br1-C8-C9-O4	2.4(5)
C7-C8-C9-C10	0.9(5)
Br1-C8-C9-C10	177.8(2)
C6-C5-C10-C9	-3.7(5)
C4-C5-C10-C9	174.6(3)
C6-C5-C10-C1	177.4(3)
C4-C5-C10-C1	-4.3(5)
C8-C9-C10-C5	1.5(5)
O4-C9-C10-C5	176.9(3)
C8-C9-C10-C1	-179.6(3)
O4-C9-C10-C1	-4.1(4)
O1-C1-C10-C5	103.8(3)
C11-C1-C10-C5	-135.4(3)
C2-C1-C10-C5	-15.6(4)
O1-C1-C10-C9	-75.1(3)
C11-C1-C10-C9	45.7(4)
C2-C1-C10-C9	165.5(3)
O1-C1-C11-O5	-11.8(4)
C10-C1-C11-O5	-132.3(3)
C2-C1-C11-O5	107.1(3)
O1-C1-C11-C12	172.1(3)
C10-C1-C11-C12	51.6(4)
C2-C1-C11-C12	-69.0(4)
O6-C13-C14-O7	154.8(3)
O2-C13-C14-O7	-28.5(3)
O6-C13-C14-C15	-84.4(4)
O2-C13-C14-C15	92.4(3)
O7-C14-C15-C20	60.0(4)
C13-C14-C15-C20	-63.3(4)
O7-C14-C15-C16	-119.5(3)
C13-C14-C15-C16	117.1(3)
C20-C15-C16-C17	0.9(5)
C14-C15-C16-C17	-179.6(3)
C15-C16-C17-C18	0.4(6)
C16-C17-C18-C19	-0.5(6)
C17-C18-C19-C20	-0.7(5)
C18-C19-C20-C15	2.1(5)
C16-C15-C20-C19	-2.1(5)
C14-C15-C20-C19	178.3(3)
O101-C101-C102-O102	60.2(3)
C110-C101-C102-O102	177.0(2)

10. Anhang und Literatur

C111-C101-C102-O102	-60.2(3)
O101-C101-C102-C103	-61.1(3)
C110-C101-C102-C103	55.7(3)
C111-C101-C102-C103	178.5(3)
O102-C102-C103-C104	176.3(2)
C101-C102-C103-C104	-67.4(3)
C102-C103-C104-C105	43.9(4)
C103-C104-C105-C110	-12.4(4)
C103-C104-C105-C106	167.7(3)
C110-C105-C106-O103	-175.9(3)
C104-C105-C106-O103	4.0(4)
C110-C105-C106-C107	2.6(5)
C104-C105-C106-C107	-177.5(3)
O103-C106-C107-C108	177.5(3)
C105-C106-C107-C108	-0.9(5)
C106-C107-C108-C109	-0.2(5)
C106-C107-C108-Br2	-178.6(2)
C107-C108-C109-O104	-175.8(3)
Br2-C108-C109-O104	2.6(5)
C107-C108-C109-C110	-0.5(5)
Br2-C108-C109-C110	177.9(2)
C106-C105-C110-C109	-3.3(5)
C104-C105-C110-C109	176.8(3)
C106-C105-C110-C101	-179.0(3)
C104-C105-C110-C101	1.1(5)
C108-C109-C110-C105	2.2(5)
O104-C109-C110-C105	177.7(3)
C108-C109-C110-C101	178.0(3)
O104-C109-C110-C101	-6.5(5)
O101-C101-C110-C105	97.0(3)
C111-C101-C110-C105	-141.5(3)
C102-C101-C110-C105	-21.9(4)
O101-C101-C110-C109	-78.9(3)
C111-C101-C110-C109	42.7(4)
C102-C101-C110-C109	162.3(3)
O101-C101-C111-O105	-13.7(4)
C110-C101-C111-O105	-132.9(3)
C102-C101-C111-O105	106.3(3)
O101-C101-C111-C112	172.6(3)
C110-C101-C111-C112	53.3(4)
C102-C101-C111-C112	-67.5(4)
O106-C113-C114-O107	162.9(3)
O102-C113-C114-O107	-21.3(3)
O106-C113-C114-C115	-77.8(4)
O102-C113-C114-C115	97.9(3)
O107-C114-C115-C116	-125.2(3)
C113-C114-C115-C116	112.3(3)
O107-C114-C115-C120	56.0(4)
C113-C114-C115-C120	-66.5(4)
C120-C115-C116-C117	-0.7(5)
C114-C115-C116-C117	-179.5(3)
C115-C116-C117-C118	0.9(6)
C116-C117-C118-C119	-0.6(5)
C117-C118-C119-C120	0.1(5)
C118-C119-C120-C115	0.1(5)
C116-C115-C120-C119	0.2(5)
C114-C115-C120-C119	179.0(3)
O6-C13-O2-C2	3.2(4)
C14-C13-O2-C2	-173.4(2)
C3-C2-O2-C13	-86.3(3)
C1-C2-O2-C13	152.4(2)

10. Anhang und Literatur

C7-C6-O3-C23	2.7(4)
C5-C6-O3-C23	-177.7(3)
C8-C9-O4-C24	-84.8(4)
C10-C9-O4-C24	99.8(3)
O8-C21-O7-C14	-0.3(5)
C22-C21-O7-C14	179.3(3)
C15-C14-O7-C21	174.3(3)
C13-C14-O7-C21	-64.0(3)
O106-C113-O102-C102	3.9(4)
C114-C113-O102-C102	-171.6(2)
C103-C102-O102-C113	-85.1(3)
C101-C102-O102-C113	154.6(2)
C107-C106-O103-C123	6.4(4)
C105-C106-O103-C123	-175.1(3)
C108-C109-O104-C124	-85.3(4)
C110-C109-O104-C124	99.3(3)
O108-C121-O107-C114	-1.0(5)
C122-C121-O107-C114	176.7(3)
C115-C114-O107-C121	171.4(3)
C113-C114-O107-C121	-68.3(3)

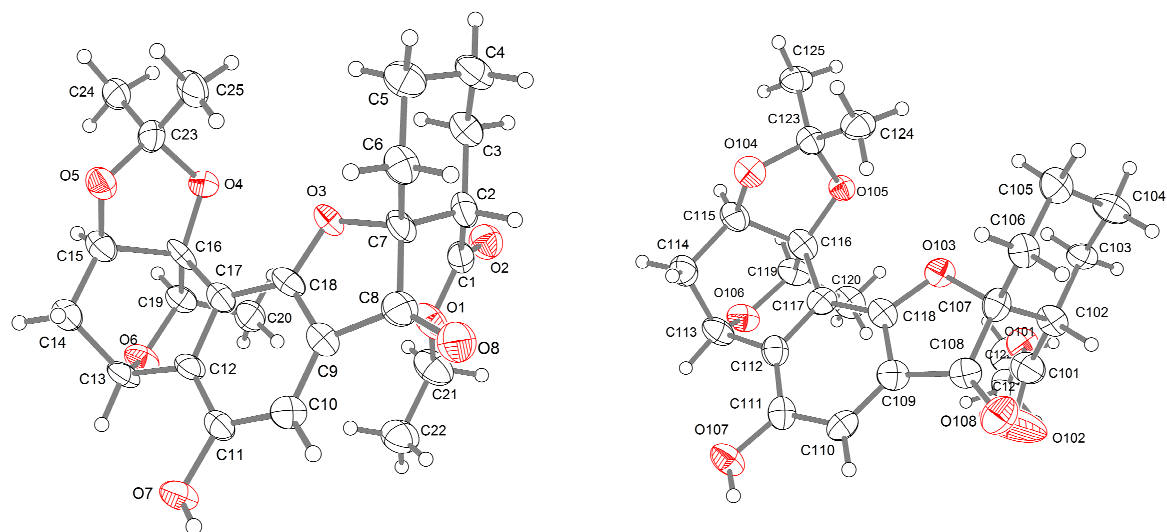
Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Hydrogen bonds for **110** [\AA and $^\circ$].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	$\angle(\text{DHA})$
O1-H1...O5	0.76(4)	2.04(4)	2.588(3)	130(4)
O101-H101...O1	0.86(4)	2.29(4)	2.770(3)	116(3)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

10.1.3 Kristallstruktur der Spiroverbindung rac-135a

Table 1. Crystal data and structure refinement for **rac-135a**.

Crystal data

Identification code	Inb0082-76-1
Habitus, colour	needle, colorless
Crystal size	0.43 x 0.08 x 0.04 mm ³
Crystal system	Triclinic
Space group	P 1
Unit cell dimensions	$a = 8.7175(9) \text{ \AA}$ $b = 10.3035(10) \text{ \AA}$ $c = 14.2037(15) \text{ \AA}$
Volume	$1141.0(2) \text{ \AA}^3$
Cell determination	5187 peaks with Theta 2.1 to 25°.
Empirical formula	C ₂₅ H ₃₀ O ₈
Formula weight	458.49
Density (calculated)	1.335 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.099 mm ⁻¹
F(000)	488

Data collection:

Diffractometer type	STOE IPDS 2T
Wavelength	0.71073 Å
Temperature	100(2) K
Theta range for data collection	2.15 to 25.00°.
Index ranges	-10 ≤ h ≤ 9, -12 ≤ k ≤ 12, -15 ≤ l ≤ 16
Data collection software	STOE X-Area
Cell refinement software	STOE X-Area
Data reduction software	STOE X-Area

Solution and refinement:

Reflections collected	6037
Independent reflections	3291 [R(int) = 0.1036]
Completeness to theta = 25.00°	81.7 %
Observed reflections	1783 [I > 2(I)]

10. Anhang und Literatur

Reflections used for refinement	3291
Extinction coefficient	X = 0.0215(19)
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	1.1388 and 0.9218
Flack parameter (absolute struct.)	0.1(17)
Largest diff. peak and hole	0.180 and -0.193 e.Å ⁻³
Solution	direct/ difmap
Refinement	Full-matrix least-squares on F ²
Treatment of hydrogen atoms	geom, constr
Programs used	SIR92 (Giacovazzo et al, 1993) SHELXL-97 (Sheldrick, 2008) Diamond 3.2 (Crystal Impcat)
STOE IPDS2 software	
Data / restraints / parameters	3291 / 205 / 606
Goodness-of-fit on F ²	0.830
R index (all data)	wR2 = 0.0934
R index conventional [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0536

Table 2. Atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters (Å²) for **rac-135a**. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)	Occupancy
C1	0.4549(11)	0.3099(7)	0.9841(9)	0.039(2)	1
C2	0.2704(10)	0.2596(7)	0.9826(8)	0.0360(19)	1
C3	0.2525(9)	0.2546(8)	1.0875(8)	0.040(2)	1
C4	0.0639(10)	0.1968(8)	1.0864(9)	0.044(2)	1
C5	-0.0251(10)	0.2874(8)	1.0354(9)	0.045(2)	1
C6	-0.0092(9)	0.2923(7)	0.9316(8)	0.036(2)	1
C7	0.1747(9)	0.3413(7)	0.9229(8)	0.0334(18)	1
C8	0.1703(9)	0.3379(8)	0.8155(8)	0.038(2)	1
C9	0.2354(9)	0.4820(7)	0.7954(7)	0.0299(17)	1
C10	0.2571(8)	0.5390(7)	0.7103(7)	0.0313(19)	1
C11	0.3428(9)	0.6832(7)	0.7157(7)	0.0299(18)	1
C12	0.4033(9)	0.7658(7)	0.8073(7)	0.0307(18)	1
C13	0.5005(9)	0.9226(7)	0.8237(7)	0.0343(19)	1
C14	0.3857(10)	0.9835(7)	0.8655(8)	0.038(2)	1
C15	0.3999(10)	0.9430(7)	0.9656(8)	0.037(2)	1
C16	0.4662(9)	0.8237(7)	0.9808(7)	0.0315(17)	1
C17	0.3801(9)	0.7124(7)	0.8930(7)	0.0312(18)	1
C18	0.2936(9)	0.5649(7)	0.8872(7)	0.0322(19)	1
C19	0.6533(9)	0.8929(7)	0.9803(7)	0.0310(18)	1
C20	0.7492(10)	0.7935(7)	0.9896(9)	0.043(2)	1
C21	0.6586(10)	0.4074(9)	0.8941(9)	0.051(3)	1
C22	0.6580(11)	0.4663(9)	0.7964(9)	0.051(3)	1
C23	0.2863(10)	0.8240(7)	1.0798(8)	0.036(2)	1
C24	0.3634(11)	0.9305(8)	1.1721(8)	0.043(2)	1
C25	0.1372(10)	0.6974(8)	1.0856(9)	0.042(2)	1
C101	0.0203(11)	1.0196(10)	0.5599(9)	0.048(2)	1
C102	0.1932(9)	1.0852(7)	0.5397(7)	0.0314(17)	1
C103	0.3444(9)	1.0886(7)	0.6266(7)	0.0325(19)	1
C104	0.5131(9)	1.1634(8)	0.6027(7)	0.039(2)	1
C105	0.5202(10)	1.0924(7)	0.5096(8)	0.040(2)	1
C106	0.3745(8)	1.0884(7)	0.4234(7)	0.0324(19)	1
C107	0.1977(9)	1.0193(7)	0.4420(8)	0.0338(18)	1
C108	0.0520(9)	1.0203(7)	0.3563(7)	0.0309(18)	1
C109	-0.0606(9)	0.8724(7)	0.3228(8)	0.035(2)	1
C110	-0.2126(9)	0.8128(7)	0.2533(8)	0.035(2)	1
C111	-0.2955(9)	0.6664(7)	0.2388(8)	0.034(2)	1
C112	-0.2150(9)	0.5861(7)	0.2932(8)	0.033(2)	1
C113	-0.2835(10)	0.4283(8)	0.2861(8)	0.038(2)	1

10. Anhang und Literatur

C114	-0.1627(9)	0.3783(7)	0.2482(8)	0.040(2)	1
C115	-0.0026(9)	0.4250(7)	0.3339(8)	0.039(2)	1
C116	0.0014(9)	0.5369(7)	0.4082(7)	0.0330(18)	1
C117	-0.0574(9)	0.6448(7)	0.3592(7)	0.0301(19)	1
C118	0.0179(9)	0.7913(7)	0.3765(7)	0.0296(19)	1
C119	-0.1325(9)	0.4550(7)	0.4596(8)	0.037(2)	1
C120	-0.1608(11)	0.5413(8)	0.5359(8)	0.043(2)	1
C121	-0.1484(11)	0.8976(10)	0.6611(10)	0.062(3)	1
C122	-0.1218(15)	0.8409(11)	0.7523(13)	0.085(5)	1
C123	0.2761(9)	0.5679(7)	0.3991(7)	0.031(2)	1
C124	0.4012(10)	0.7078(7)	0.3865(8)	0.040(2)	1
C125	0.3646(9)	0.4749(7)	0.4468(8)	0.038(2)	1
O1	0.4848(6)	0.3690(5)	0.9036(6)	0.0428(16)	1
O2	0.5646(7)	0.2903(5)	1.0464(6)	0.0456(17)	1
O3	0.2651(6)	0.4922(4)	0.9618(5)	0.0308(13)	1
O4	0.4292(6)	0.7800(5)	1.0692(5)	0.0309(13)	1
O5	0.2472(6)	0.8865(5)	0.9967(5)	0.0379(15)	1
O6	0.6621(6)	0.9610(5)	0.8946(5)	0.0388(15)	1
O7	0.3736(7)	0.7536(5)	0.6360(5)	0.0371(14)	1
O8	0.1093(7)	0.2287(5)	0.7571(5)	0.0479(19)	1
O101	0.0154(7)	0.9500(5)	0.6338(6)	0.0449(17)	1
O102	-0.1059(9)	1.0279(11)	0.5072(8)	0.103(3)	1
O103	0.1646(6)	0.8695(4)	0.4502(5)	0.0312(14)	1
O104	0.1575(6)	0.5020(5)	0.3082(5)	0.0317(14)	1
O105	0.1752(6)	0.5875(4)	0.4648(5)	0.0278(13)	1
O106	-0.2946(6)	0.3873(5)	0.3816(5)	0.0393(16)	1
O107	-0.4527(6)	0.5921(5)	0.1719(6)	0.0408(16)	1
O108	0.0438(7)	1.1258(5)	0.3266(6)	0.0454(17)	1

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [°] for **rac-135a**.

C1-O2	1.219(13)	C13-O6	1.428(11)
C1-O1	1.345(13)	C13-C14	1.574(9)
C1-C2	1.490(10)	C13-H13	1.0000
C2-C7	1.530(13)	C14-C15	1.482(14)
C2-C3	1.535(15)	C14-H14A	0.9900
C2-H2	1.0000	C14-H14B	0.9900
C3-C4	1.523(10)	C15-O5	1.424(8)
C3-H3A	0.9900	C15-C16	1.540(10)
C3-H3B	0.9900	C15-H15	1.0000
C4-C5	1.517(14)	C16-O4	1.413(11)
C4-H4A	0.9900	C16-C17	1.508(12)
C4-H4B	0.9900	C16-C19	1.520(10)
C5-C6	1.514(15)	C17-C18	1.414(9)
C5-H5A	0.9900	C18-O3	1.331(11)
C5-H5B	0.9900	C19-O6	1.424(11)
C6-C7	1.529(9)	C19-C20	1.535(11)
C6-H6A	0.9900	C19-H19	1.0000
C6-H6B	0.9900	C20-H20A	0.9800
C7-O3	1.477(8)	C20-H20B	0.9800
C7-C8	1.517(14)	C20-H20C	0.9800
C8-O8	1.238(9)	C21-O1	1.458(8)
C8-C9	1.443(11)	C21-C22	1.528(16)
C9-C10	1.380(13)	C21-H21A	0.9900
C9-C18	1.411(12)	C21-H21B	0.9900
C10-C11	1.384(10)	C22-H22A	0.9800
C10-H10	0.9500	C22-H22B	0.9800
C11-O7	1.386(11)	C22-H22C	0.9800
C11-C12	1.406(12)	C23-O5	1.390(11)
C12-C17	1.377(13)	C23-C25	1.482(10)
C12-C13	1.500(9)	C23-O4	1.512(8)

10. Anhang und Literatur

C23-C24	1.528(12)	C113-C114	1.524(10)
C24-H24A	0.9800	C113-H11A	1.0000
C24-H24B	0.9800	C114-C115	1.522(13)
C24-H24C	0.9800	C114-H11B	0.9900
C25-H25A	0.9800	C114-H11C	0.9900
C25-H25B	0.9800	C115-O104	1.465(8)
C25-H25C	0.9800	C115-C116	1.528(11)
C101-O102	1.207(15)	C115-H11D	1.0000
C101-O101	1.287(14)	C116-O105	1.422(10)
C101-C102	1.507(11)	C116-C117	1.508(12)
C102-C107	1.544(11)	C116-C119	1.522(10)
C102-C103	1.565(12)	C117-C118	1.393(9)
C102-H10A	1.0000	C118-O103	1.390(11)
C103-C104	1.512(9)	C119-O106	1.480(11)
C103-H10B	0.9900	C119-C120	1.506(11)
C103-H10C	0.9900	C119-H11E	1.0000
C104-C105	1.519(13)	C120-H12A	0.9800
C104-H10D	0.9900	C120-H12B	0.9800
C104-H10E	0.9900	C120-H12C	0.9800
C105-C106	1.526(13)	C121-C122	1.44(2)
C105-H10F	0.9900	C121-O101	1.478(9)
C105-H10G	0.9900	C121-H12D	0.9900
C106-C107	1.530(9)	C121-H12E	0.9900
C106-H10H	0.9900	C122-H12F	0.9800
C106-H10I	0.9900	C122-H12G	0.9800
C107-O103	1.475(8)	C122-H12H	0.9800
C107-C108	1.539(13)	C123-O104	1.412(11)
C108-O108	1.195(10)	C123-O105	1.483(9)
C108-C109	1.463(10)	C123-C124	1.497(9)
C109-C110	1.359(13)	C123-C125	1.518(12)
C109-C118	1.398(13)	C124-H12I	0.9800
C110-C111	1.394(10)	C124-H12J	0.9800
C110-H11	0.9500	C124-H12K	0.9800
C111-O107	1.389(11)	C125-H12L	0.9800
C111-C112	1.407(13)	C125-H12M	0.9800
C112-C117	1.367(12)	C125-H12N	0.9800
C112-C113	1.501(10)	O7-H7	0.8400
C113-O106	1.447(13)	O107-H107	0.8400
O2-C1-O1	123.1(8)	C6-C5-H5A	109.8
O2-C1-C2	124.6(10)	C4-C5-H5A	109.8
O1-C1-C2	112.1(9)	C6-C5-H5B	109.8
C1-C2-C7	113.9(7)	C4-C5-H5B	109.8
C1-C2-C3	109.9(9)	H5A-C5-H5B	108.3
C7-C2-C3	112.8(7)	C5-C6-C7	114.6(8)
C1-C2-H2	106.6	C5-C6-H6A	108.6
C7-C2-H2	106.6	C7-C6-H6A	108.6
C3-C2-H2	106.6	C5-C6-H6B	108.6
C4-C3-C2	110.2(8)	C7-C6-H6B	108.6
C4-C3-H3A	109.6	H6A-C6-H6B	107.6
C2-C3-H3A	109.6	O3-C7-C8	103.9(6)
C4-C3-H3B	109.6	O3-C7-C6	108.5(5)
C2-C3-H3B	109.6	C8-C7-C6	108.6(8)
H3A-C3-H3B	108.1	O3-C7-C2	108.3(7)
C5-C4-C3	111.0(7)	C8-C7-C2	116.0(7)
C5-C4-H4A	109.4	C6-C7-C2	111.0(7)
C3-C4-H4A	109.4	O8-C8-C9	128.3(9)
C5-C4-H4B	109.4	O8-C8-C7	124.2(7)
C3-C4-H4B	109.4	C9-C8-C7	107.3(7)
H4A-C4-H4B	108.0	C10-C9-C18	122.7(7)
C6-C5-C4	109.3(7)	C10-C9-C8	131.7(8)

10. Anhang und Literatur

C18-C9-C8	105.4(8)	C21-C22-H22C	109.5
C9-C10-C11	118.6(8)	H22A-C22-H22C	109.5
C9-C10-H10	120.7	H22B-C22-H22C	109.5
C11-C10-H10	120.7	O5-C23-C25	111.4(8)
C10-C11-O7	124.3(8)	O5-C23-O4	105.6(6)
C10-C11-C12	118.8(8)	C25-C23-O4	109.1(5)
O7-C11-C12	116.9(6)	O5-C23-C24	111.6(6)
C17-C12-C11	124.0(7)	C25-C23-C24	113.6(8)
C17-C12-C13	111.7(8)	O4-C23-C24	105.0(7)
C11-C12-C13	124.3(8)	C23-C24-H24A	109.5
O6-C13-C12	111.1(7)	C23-C24-H24B	109.5
O6-C13-C14	108.9(7)	H24A-C24-H24B	109.5
C12-C13-C14	105.1(6)	C23-C24-H24C	109.5
O6-C13-H13	110.5	H24A-C24-H24C	109.5
C12-C13-H13	110.5	H24B-C24-H24C	109.5
C14-C13-H13	110.5	C23-C25-H25A	109.5
C15-C14-C13	104.4(7)	C23-C25-H25B	109.5
C15-C14-H14A	110.9	H25A-C25-H25B	109.5
C13-C14-H14A	110.9	C23-C25-H25C	109.5
C15-C14-H14B	110.9	H25A-C25-H25C	109.5
C13-C14-H14B	110.9	H25B-C25-H25C	109.5
H14A-C14-H14B	108.9	O102-C101-O101	122.7(10)
O5-C15-C14	118.1(8)	O102-C101-C102	121.4(12)
O5-C15-C16	100.9(6)	O101-C101-C102	115.8(9)
C14-C15-C16	112.8(7)	C101-C102-C107	112.5(7)
O5-C15-H15	108.2	C101-C102-C103	113.2(8)
C14-C15-H15	108.2	C107-C102-C103	112.0(6)
C16-C15-H15	108.2	C101-C102-H10A	106.2
O4-C16-C17	115.5(5)	C107-C102-H10A	106.2
O4-C16-C19	118.1(8)	C103-C102-H10A	106.2
C17-C16-C19	106.0(6)	C104-C103-C102	109.7(8)
O4-C16-C15	102.5(6)	C104-C103-H10B	109.7
C17-C16-C15	109.8(8)	C102-C103-H10B	109.7
C19-C16-C15	104.0(6)	C104-C103-H10C	109.7
C12-C17-C18	117.0(8)	C102-C103-H10C	109.7
C12-C17-C16	112.6(6)	H10B-C103-H10C	108.2
C18-C17-C16	130.2(9)	C103-C104-C105	111.7(7)
O3-C18-C9	114.7(6)	C103-C104-H10D	109.3
O3-C18-C17	126.4(8)	C105-C104-H10D	109.3
C9-C18-C17	118.9(8)	C103-C104-H10E	109.3
O6-C19-C16	108.6(7)	C105-C104-H10E	109.3
O6-C19-C20	111.4(7)	H10D-C104-H10E	107.9
C16-C19-C20	114.7(6)	C104-C105-C106	110.7(6)
O6-C19-H19	107.3	C104-C105-H10F	109.5
C16-C19-H19	107.3	C106-C105-H10F	109.5
C20-C19-H19	107.3	C104-C105-H10G	109.5
C19-C20-H20A	109.5	C106-C105-H10G	109.5
C19-C20-H20B	109.5	H10F-C105-H10G	108.1
H20A-C20-H20B	109.5	C105-C106-C107	113.0(8)
C19-C20-H20C	109.5	C105-C106-H10H	109.0
H20A-C20-H20C	109.5	C107-C106-H10H	109.0
H20B-C20-H20C	109.5	C105-C106-H10I	109.0
O1-C21-C22	105.6(8)	C107-C106-H10I	109.0
O1-C21-H21A	110.6	H10H-C106-H10I	107.8
C22-C21-H21A	110.6	O103-C107-C106	107.8(5)
O1-C21-H21B	110.6	O103-C107-C108	105.7(6)
C22-C21-H21B	110.6	C106-C107-C108	112.7(8)
H21A-C21-H21B	108.8	O103-C107-C102	107.2(7)
C21-C22-H22A	109.5	C106-C107-C102	111.3(7)
C21-C22-H22B	109.5	C108-C107-C102	111.8(6)
H22A-C22-H22B	109.5	O108-C108-C109	130.7(9)

10. Anhang und Literatur

O108-C108-C107	123.4(7)	C116-C119-H11E	108.8
C109-C108-C107	105.9(7)	C119-C120-H12A	109.5
C110-C109-C118	122.0(7)	C119-C120-H12B	109.5
C110-C109-C108	131.0(8)	H12A-C120-H12B	109.5
C118-C109-C108	107.0(8)	C119-C120-H12C	109.5
C109-C110-C111	118.5(9)	H12A-C120-H12C	109.5
C109-C110-H11	120.7	H12B-C120-H12C	109.5
C111-C110-H11	120.7	C122-C121-O101	108.4(9)
O107-C111-C110	124.5(9)	C122-C121-H12D	110.0
O107-C111-C112	116.6(6)	O101-C121-H12D	110.0
C110-C111-C112	118.9(8)	C122-C121-H12E	110.0
C117-C112-C111	123.0(6)	O101-C121-H12E	110.0
C117-C112-C113	110.8(8)	H12D-C121-H12E	108.4
C111-C112-C113	126.2(7)	C121-C122-H12F	109.5
O106-C113-C112	108.9(7)	C121-C122-H12G	109.5
O106-C113-C114	111.6(8)	H12F-C122-H12G	109.5
C112-C113-C114	108.1(6)	C121-C122-H12H	109.5
O106-C113-H11A	109.4	H12F-C122-H12H	109.5
C112-C113-H11A	109.4	H12G-C122-H12H	109.5
C114-C113-H11A	109.4	O104-C123-O105	106.5(5)
C115-C114-C113	103.5(8)	O104-C123-C124	109.6(8)
C115-C114-H11B	111.1	O105-C123-C124	110.1(5)
C113-C114-H11B	111.1	O104-C123-C125	112.1(6)
C115-C114-H11C	111.1	O105-C123-C125	106.0(8)
C113-C114-H11C	111.1	C124-C123-C125	112.2(6)
H11B-C114-H11C	109.0	C123-C124-H12I	109.5
O104-C115-C114	114.4(8)	C123-C124-H12J	109.5
O104-C115-C116	100.0(5)	H12I-C124-H12J	109.5
C114-C115-C116	112.0(6)	C123-C124-H12K	109.5
O104-C115-H11D	110.0	H12I-C124-H12K	109.5
C114-C115-H11D	110.0	H12J-C124-H12K	109.5
C116-C115-H11D	110.0	C123-C125-H12L	109.5
O105-C116-C117	116.2(6)	C123-C125-H12M	109.5
O105-C116-C119	116.1(8)	H12L-C125-H12M	109.5
C117-C116-C119	106.9(6)	C123-C125-H12N	109.5
O105-C116-C115	101.2(5)	H12L-C125-H12N	109.5
C117-C116-C115	111.9(8)	H12M-C125-H12N	109.5
C119-C116-C115	103.8(6)	C1-O1-C21	115.6(8)
C112-C117-C118	116.9(8)	C18-O3-C7	108.2(7)
C112-C117-C116	113.0(6)	C16-O4-C23	106.5(7)
C118-C117-C116	129.9(8)	C23-O5-C15	106.6(6)
O103-C118-C117	125.2(8)	C19-O6-C13	114.1(6)
O103-C118-C109	114.1(6)	C11-O7-H7	109.5
C117-C118-C109	120.5(8)	C101-O101-C121	116.6(8)
O106-C119-C120	108.9(6)	C118-O103-C107	106.9(7)
O106-C119-C116	105.8(8)	C123-O104-C115	103.8(6)
C120-C119-C116	115.6(6)	C116-O105-C123	106.7(6)
O106-C119-H11E	108.8	C113-O106-C119	114.0(5)
C120-C119-H11E	108.8	C111-O107-H107	109.5

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 4. Anisotropic displacement parameters (\AA^2) for **rac-135a**.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
C1	0.045(4)	0.028(4)	0.052(7)	0.012(4)	0.024(5)	0.017(4)
C2	0.036(4)	0.023(3)	0.048(6)	0.010(4)	0.013(4)	0.009(3)
C3	0.036(4)	0.035(4)	0.043(6)	0.012(4)	0.011(4)	0.008(3)
C4	0.044(5)	0.038(4)	0.044(7)	0.014(4)	0.018(5)	0.004(3)
C5	0.032(4)	0.046(4)	0.052(8)	0.010(4)	0.016(5)	0.006(3)

10. Anhang und Literatur

C6	0.026(4)	0.033(4)	0.043(6)	0.007(4)	0.006(4)	0.007(3)
C7	0.031(4)	0.023(3)	0.044(5)	0.012(3)	0.017(4)	0.003(3)
C8	0.032(4)	0.032(4)	0.044(6)	0.003(3)	0.015(4)	0.002(3)
C9	0.022(4)	0.031(3)	0.032(5)	0.009(3)	0.004(4)	0.007(3)
C10	0.020(4)	0.030(3)	0.033(5)	-0.001(3)	0.006(4)	-0.002(3)
C11	0.030(4)	0.034(4)	0.030(5)	0.014(3)	0.010(4)	0.015(3)
C12	0.036(4)	0.026(3)	0.029(5)	0.010(3)	0.016(4)	0.006(3)
C13	0.040(4)	0.031(4)	0.028(6)	0.014(3)	0.015(4)	0.006(3)
C14	0.047(5)	0.033(4)	0.035(6)	0.011(4)	0.014(4)	0.016(3)
C15	0.037(4)	0.035(4)	0.040(6)	0.015(4)	0.014(4)	0.012(3)
C16	0.031(4)	0.026(3)	0.030(5)	0.017(3)	0.005(4)	0.003(3)
C17	0.032(4)	0.031(3)	0.033(5)	0.013(3)	0.010(4)	0.013(3)
C18	0.028(4)	0.035(3)	0.033(5)	0.016(3)	0.012(4)	0.008(3)
C19	0.028(4)	0.036(4)	0.020(5)	0.005(3)	-0.001(3)	0.007(3)
C20	0.041(4)	0.034(4)	0.053(8)	0.009(4)	0.021(5)	0.008(3)
C21	0.034(5)	0.060(5)	0.060(9)	0.025(5)	0.019(5)	0.016(4)
C22	0.048(5)	0.055(5)	0.054(8)	0.016(5)	0.025(6)	0.018(4)
C23	0.046(5)	0.037(4)	0.035(6)	0.009(4)	0.012(4)	0.026(3)
C24	0.064(5)	0.044(4)	0.034(6)	0.015(4)	0.018(5)	0.033(4)
C25	0.042(4)	0.049(4)	0.050(8)	0.026(4)	0.015(5)	0.030(3)
C101	0.042(4)	0.064(5)	0.039(7)	-0.001(4)	0.011(4)	0.022(4)
C102	0.039(4)	0.040(4)	0.013(5)	0.013(3)	0.005(3)	0.013(3)
C103	0.030(4)	0.032(4)	0.036(6)	0.018(4)	0.007(3)	0.013(3)
C104	0.028(4)	0.056(5)	0.033(6)	0.016(4)	0.012(4)	0.012(4)
C105	0.040(4)	0.032(4)	0.043(7)	0.015(4)	0.015(4)	0.007(3)
C106	0.037(4)	0.029(3)	0.031(6)	0.011(4)	0.014(4)	0.008(3)
C107	0.038(4)	0.024(3)	0.039(6)	0.009(3)	0.017(3)	0.007(3)
C108	0.037(4)	0.038(4)	0.021(5)	0.010(3)	0.011(3)	0.017(3)
C109	0.032(4)	0.035(3)	0.039(7)	0.011(4)	0.014(3)	0.011(3)
C110	0.041(4)	0.030(3)	0.041(7)	0.009(4)	0.016(4)	0.018(3)
C111	0.035(4)	0.032(3)	0.033(7)	0.002(4)	0.013(4)	0.007(3)
C112	0.031(4)	0.028(3)	0.035(7)	0.003(3)	0.011(3)	0.005(3)
C113	0.023(4)	0.039(4)	0.044(6)	0.009(4)	0.005(4)	0.004(3)
C114	0.039(4)	0.030(4)	0.042(7)	0.001(4)	0.001(4)	0.010(3)
C115	0.024(3)	0.031(4)	0.052(7)	0.002(4)	0.008(4)	0.001(3)
C116	0.029(3)	0.034(4)	0.030(6)	0.012(3)	0.013(3)	0.002(3)
C117	0.024(3)	0.031(3)	0.038(6)	0.009(3)	0.020(3)	0.007(3)
C118	0.027(4)	0.034(3)	0.026(6)	0.008(3)	0.012(3)	0.006(3)
C119	0.028(4)	0.038(4)	0.045(6)	0.019(4)	0.015(4)	0.007(3)
C120	0.039(4)	0.051(5)	0.038(7)	0.015(4)	0.023(4)	0.008(4)
C121	0.025(4)	0.061(6)	0.090(11)	-0.007(6)	0.032(6)	-0.003(4)
C122	0.065(7)	0.086(7)	0.124(14)	0.042(8)	0.068(9)	0.022(6)
C123	0.028(4)	0.034(4)	0.029(6)	0.005(4)	0.011(4)	0.008(3)
C124	0.032(4)	0.040(4)	0.052(8)	0.009(4)	0.021(5)	0.013(3)
C125	0.031(4)	0.034(4)	0.053(7)	0.013(4)	0.017(4)	0.013(3)
O1	0.030(3)	0.042(3)	0.058(5)	0.024(3)	0.017(3)	0.010(2)
O2	0.042(3)	0.044(3)	0.051(5)	0.009(3)	0.013(3)	0.016(3)
O3	0.030(3)	0.026(2)	0.031(4)	0.012(2)	0.008(3)	0.0053(19)
O4	0.032(3)	0.034(3)	0.027(4)	0.005(2)	0.009(3)	0.012(2)
O5	0.041(3)	0.041(3)	0.040(5)	0.017(3)	0.015(3)	0.022(2)
O6	0.035(3)	0.032(3)	0.039(5)	0.010(3)	0.014(3)	-0.002(2)
O7	0.042(3)	0.038(3)	0.025(4)	0.008(3)	0.010(3)	0.006(2)
O8	0.050(3)	0.036(3)	0.050(6)	0.002(3)	0.017(3)	0.007(3)
O101	0.036(3)	0.041(3)	0.058(5)	0.014(3)	0.025(3)	0.007(2)
O102	0.060(4)	0.224(10)	0.052(8)	0.046(7)	0.028(5)	0.076(5)
O103	0.036(3)	0.027(2)	0.032(4)	0.016(2)	0.011(3)	0.012(2)
O104	0.034(3)	0.035(3)	0.028(4)	0.012(3)	0.014(3)	0.010(2)
O105	0.024(2)	0.030(2)	0.029(4)	0.005(2)	0.011(2)	0.0070(19)
O106	0.027(3)	0.033(3)	0.054(5)	0.016(3)	0.014(3)	0.005(2)
O107	0.034(3)	0.041(3)	0.036(5)	0.012(3)	0.000(3)	0.007(2)
O108	0.060(4)	0.035(3)	0.048(6)	0.016(3)	0.020(3)	0.022(3)

10. Anhang und Literatur

Table 5. Hydrogen coordinates and isotropic displacement parameters (\AA^2) for Inb0082-76-1.

	x	y	z	U(eq)	Occupancy
H2	0.2150	0.1601	0.9500	0.043	1
H3A	0.3078	0.1939	1.1210	0.048	1
H3B	0.3110	0.3506	1.1241	0.048	1
H4A	0.0068	0.0993	1.0522	0.053	1
H4B	0.0540	0.1938	1.1544	0.053	1
H5A	-0.1477	0.2476	1.0348	0.054	1
H5B	0.0280	0.3839	1.0710	0.054	1
H6A	-0.0613	0.3564	0.9004	0.043	1
H6B	-0.0760	0.1970	0.8947	0.043	1
H10	0.2142	0.4805	0.6494	0.038	1
H13	0.5168	0.9593	0.7608	0.041	1
H14A	0.4287	1.0872	0.8672	0.045	1
H14B	0.2652	0.9418	0.8252	0.045	1
H15	0.4824	1.0274	1.0128	0.044	1
H19	0.7126	0.9680	1.0377	0.037	1
H20A	0.6923	0.7168	0.9353	0.065	1
H20B	0.7486	0.7541	1.0517	0.065	1
H20C	0.8678	0.8460	0.9879	0.065	1
H21A	0.6889	0.3238	0.8943	0.061	1
H21B	0.7423	0.4794	0.9486	0.061	1
H22A	0.6295	0.5496	0.7978	0.076	1
H22B	0.5725	0.3945	0.7435	0.076	1
H22C	0.7717	0.4924	0.7851	0.076	1
H24A	0.4126	0.8890	1.2266	0.064	1
H24B	0.2736	0.9557	1.1878	0.064	1
H24C	0.4535	1.0153	1.1612	0.064	1
H25A	0.0472	0.7259	1.0973	0.064	1
H25B	0.1730	0.6482	1.1394	0.064	1
H25C	0.0930	0.6343	1.0239	0.064	1
H10A	0.2121	1.1858	0.5321	0.038	1
H10B	0.3429	1.1383	0.6868	0.039	1
H10C	0.3307	0.9912	0.6385	0.039	1
H10D	0.6081	1.1641	0.6577	0.047	1
H10E	0.5291	1.2624	0.5949	0.047	1
H10F	0.5112	0.9952	0.5186	0.048	1
H10G	0.6316	1.1447	0.4958	0.048	1
H10H	0.3772	1.0358	0.3649	0.039	1
H10I	0.3930	1.1859	0.4094	0.039	1
H11	-0.2612	0.8695	0.2153	0.042	1
H11A	-0.4002	0.3877	0.2391	0.046	1
H11B	-0.2127	0.2746	0.2312	0.048	1
H11C	-0.1368	0.4230	0.1900	0.048	1
H11D	0.0047	0.3419	0.3665	0.047	1
H11E	-0.0993	0.3799	0.4907	0.045	1
H12A	-0.1816	0.6212	0.5080	0.065	1
H12B	-0.0589	0.5764	0.5919	0.065	1
H12C	-0.2603	0.4825	0.5576	0.065	1
H12D	-0.1870	0.9755	0.6680	0.075	1
H12E	-0.2377	0.8235	0.6097	0.075	1
H12F	-0.0382	0.9162	0.8036	0.128	1
H12G	-0.0785	0.7669	0.7457	0.128	1
H12H	-0.2307	0.8011	0.7698	0.128	1
H12I	0.4724	0.6935	0.3466	0.060	1
H12J	0.4745	0.7583	0.4507	0.060	1
H12K	0.3387	0.7632	0.3539	0.060	1
H12L	0.4291	0.5166	0.5142	0.058	1

10. Anhang und Literatur

H12M	0.4434	0.4670	0.4101	0.058	1
H12N	0.2784	0.3810	0.4468	0.058	1
H7	0.3114	0.7002	0.5841	0.056	1
H107	-0.4851	0.6483	0.1390	0.061	1

Table 6. Torsion angles [°] for **rac-135a**.

O2-C1-C2-C7	158.1(8)	C13-C12-C17-C16	-3.1(9)
O1-C1-C2-C7	-27.5(10)	O4-C16-C17-C12	172.1(7)
O2-C1-C2-C3	30.4(11)	C19-C16-C17-C12	-55.0(9)
O1-C1-C2-C3	-155.2(6)	C15-C16-C17-C12	56.8(8)
C1-C2-C3-C4	-177.3(6)	O4-C16-C17-C18	-13.3(11)
C7-C2-C3-C4	54.4(8)	C19-C16-C17-C18	119.6(8)
C2-C3-C4-C5	-59.2(10)	C15-C16-C17-C18	-128.6(8)
C3-C4-C5-C6	58.8(10)	C10-C9-C18-O3	-178.6(7)
C4-C5-C6-C7	-54.9(8)	C8-C9-C18-O3	-3.5(9)
C5-C6-C7-O3	-68.8(10)	C10-C9-C18-C17	-0.9(11)
C5-C6-C7-C8	178.8(6)	C8-C9-C18-C17	174.2(6)
C5-C6-C7-C2	50.1(9)	C12-C17-C18-O3	176.8(8)
C1-C2-C7-O3	-56.3(10)	C16-C17-C18-O3	2.5(12)
C3-C2-C7-O3	69.9(7)	C12-C17-C18-C9	-0.6(10)
C1-C2-C7-C8	60.1(10)	C16-C17-C18-C9	-174.9(7)
C3-C2-C7-C8	-173.7(6)	O4-C16-C19-O6	-164.8(6)
C1-C2-C7-C6	-175.3(7)	C17-C16-C19-O6	63.8(8)
C3-C2-C7-C6	-49.1(9)	C15-C16-C19-O6	-52.0(8)
O3-C7-C8-O8	177.6(7)	O4-C16-C19-C20	69.9(10)
C6-C7-C8-O8	-67.0(10)	C17-C16-C19-C20	-61.5(10)
C2-C7-C8-O8	58.8(10)	C15-C16-C19-C20	-177.3(8)
O3-C7-C8-C9	-7.0(8)	O102-C101-C102-C107	-63.2(12)
C6-C7-C8-C9	108.4(6)	O101-C101-C102-C107	114.0(9)
C2-C7-C8-C9	-125.8(7)	O102-C101-C102-C103	168.6(9)
O8-C8-C9-C10	-3.9(14)	O101-C101-C102-C103	-14.2(11)
C7-C8-C9-C10	-179.0(8)	C101-C102-C103-C104	-176.7(6)
O8-C8-C9-C18	-178.4(8)	C107-C102-C103-C104	54.8(8)
C7-C8-C9-C18	6.5(8)	C102-C103-C104-C105	-58.3(9)
C18-C9-C10-C11	1.4(11)	C103-C104-C105-C106	58.5(9)
C8-C9-C10-C11	-172.3(7)	C104-C105-C106-C107	-54.7(8)
C9-C10-C11-O7	179.8(7)	C105-C106-C107-O103	-65.8(9)
C9-C10-C11-C12	-0.4(10)	C105-C106-C107-C108	178.0(6)
C10-C11-C12-C17	-1.2(12)	C105-C106-C107-C102	51.5(8)
O7-C11-C12-C17	178.6(7)	C101-C102-C107-O103	-62.5(9)
C10-C11-C12-C13	178.9(7)	C103-C102-C107-O103	66.3(7)
O7-C11-C12-C13	-1.3(11)	C101-C102-C107-C106	179.8(8)
C17-C12-C13-O6	56.5(9)	C103-C102-C107-C106	-51.3(8)
C11-C12-C13-O6	-123.6(9)	C101-C102-C107-C108	52.9(9)
C17-C12-C13-C14	-61.1(9)	C103-C102-C107-C108	-178.3(6)
C11-C12-C13-C14	118.8(8)	O103-C107-C108-O108	-176.5(7)
O6-C13-C14-C15	-48.1(8)	C106-C107-C108-O108	-59.0(10)
C12-C13-C14-C15	71.1(8)	C102-C107-C108-O108	67.2(11)
C13-C14-C15-O5	-135.2(6)	O103-C107-C108-C109	2.5(8)
C13-C14-C15-C16	-17.9(8)	C106-C107-C108-C109	120.0(7)
O5-C15-C16-O4	-39.1(8)	C102-C107-C108-C109	-113.8(6)
C14-C15-C16-O4	-166.1(6)	O108-C108-C109-C110	-5.3(16)
O5-C15-C16-C17	84.2(8)	C107-C108-C109-C110	175.9(9)
C14-C15-C16-C17	-42.8(8)	O108-C108-C109-C118	173.8(9)
O5-C15-C16-C19	-162.7(7)	C107-C108-C109-C118	-5.1(9)
C14-C15-C16-C19	70.3(9)	C118-C109-C110-C111	3.1(13)
C11-C12-C17-C18	1.6(12)	C108-C109-C110-C111	-177.9(8)
C13-C12-C17-C18	-178.5(6)	C109-C110-C111-O107	178.6(8)
C11-C12-C17-C16	177.0(7)	C109-C110-C111-C112	-3.1(12)

10. Anhang und Literatur

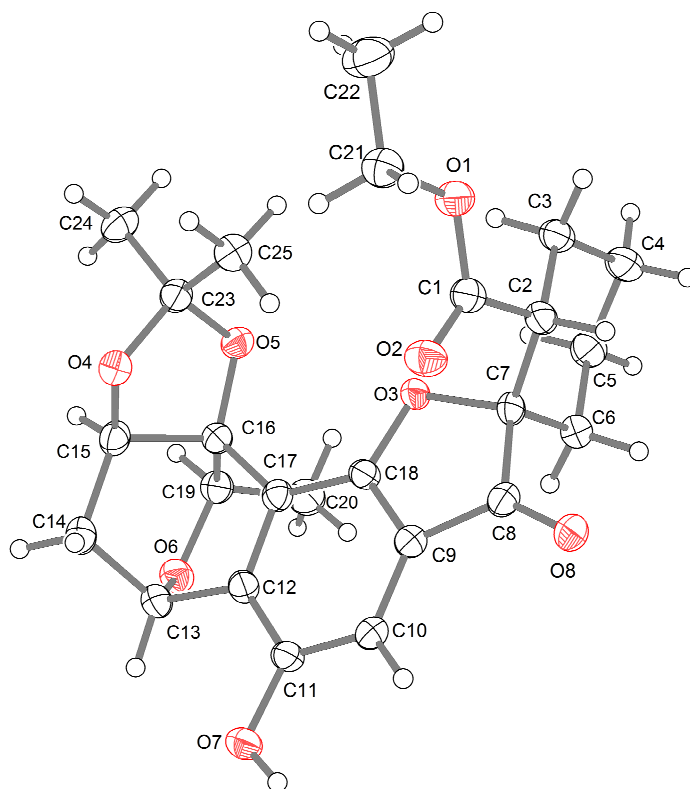
O107-C111-C112-C117	177.7(8)	C16-C19-O6-C13	-12.8(8)
C110-C111-C112-C117	-0.8(13)	C20-C19-O6-C13	114.4(7)
O107-C111-C112-C113	-0.4(13)	C12-C13-O6-C19	-46.7(9)
C110-C111-C112-C113	-178.9(8)	C14-C13-O6-C19	68.6(7)
C117-C112-C113-O106	58.6(8)	O102-C101-O101-C121	-9.1(15)
C111-C112-C113-O106	-123.1(9)	C102-C101-O101-C121	173.8(7)
C117-C112-C113-C114	-62.8(10)	C122-C121-O101-C101	-171.9(9)
C111-C112-C113-C114	115.6(10)	C117-C118-O103-C107	-179.6(7)
O106-C113-C114-C115	-48.9(8)	C109-C118-O103-C107	-4.6(9)
C112-C113-C114-C115	70.7(10)	C106-C107-O103-C118	-119.7(8)
C113-C114-C115-O104	-130.2(7)	C108-C107-O103-C118	1.0(8)
C113-C114-C115-C116	-17.3(9)	C102-C107-O103-C118	120.4(7)
O104-C115-C116-O105	-44.3(8)	O105-C123-O104-C115	-26.8(7)
C114-C115-C116-O105	-165.9(7)	C124-C123-O104-C115	-145.9(5)
O104-C115-C116-C117	80.0(7)	C125-C123-O104-C115	88.8(7)
C114-C115-C116-C117	-41.6(8)	C114-C115-O104-C123	163.6(6)
O104-C115-C116-C119	-165.0(7)	C116-C115-O104-C123	43.7(8)
C114-C115-C116-C119	73.4(9)	C117-C116-O105-C123	-92.7(8)
C111-C112-C117-C118	4.4(12)	C119-C116-O105-C123	140.3(6)
C113-C112-C117-C118	-177.2(7)	C115-C116-O105-C123	28.7(7)
C111-C112-C117-C116	180.0(8)	O104-C123-O105-C116	-2.2(7)
C113-C112-C117-C116	-1.6(10)	C124-C123-O105-C116	116.5(8)
O105-C116-C117-C112	169.5(7)	C125-C123-O105-C116	-121.9(6)
C119-C116-C117-C112	-59.0(9)	C112-C113-O106-C119	-53.8(8)
C115-C116-C117-C112	54.1(8)	C114-C113-O106-C119	65.4(7)
O105-C116-C117-C118	-15.6(12)	C120-C119-O106-C113	119.0(7)
C119-C116-C117-C118	115.8(9)	C116-C119-O106-C113	-5.8(8)
C115-C116-C117-C118	-131.1(8)		
C112-C117-C118-O103	170.4(8)		
C116-C117-C118-O103	-4.3(13)		
C112-C117-C118-C109	-4.4(12)		
C116-C117-C118-C109	-179.1(9)		
C110-C109-C118-O103	-174.6(7)		
C108-C109-C118-O103	6.2(10)		
C110-C109-C118-C117	0.7(13)		
C108-C109-C118-C117	-178.5(7)		
O105-C116-C119-O106	-167.5(5)		
C117-C116-C119-O106	61.1(8)		
C115-C116-C119-O106	-57.4(8)		
O105-C116-C119-C120	71.9(9)		
C117-C116-C119-C120	-59.5(10)		
C115-C116-C119-C120	-178.0(8)		
O2-C1-O1-C21	0.9(11)		
C2-C1-O1-C21	-173.7(6)		
C22-C21-O1-C1	177.9(7)		
C9-C18-O3-C7	-1.1(9)		
C17-C18-O3-C7	-178.6(7)		
C8-C7-O3-C18	5.0(8)		
C6-C7-O3-C18	-110.5(8)		
C2-C7-O3-C18	128.9(7)		
C17-C16-O4-C23	-96.5(7)		
C19-C16-O4-C23	136.5(6)		
C15-C16-O4-C23	22.9(7)		
O5-C23-O4-C16	1.4(7)		
C25-C23-O4-C16	121.2(8)		
C24-C23-O4-C16	-116.7(7)		
C25-C23-O5-C15	-146.0(6)		
O4-C23-O5-C15	-27.7(7)		
C24-C23-O5-C15	85.9(7)		
C14-C15-O5-C23	164.7(6)		
C16-C15-O5-C23	41.3(8)		

Table 7. Hydrogen bonds for **rac-135a** [Å and °].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
O7-H7...O105	0.84	1.88	2.722(8)	177.4
O107-H107...O4#1	0.84	1.96	2.800(8)	175.6

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 x-1,y,z-1

10.1.4 Kristallstruktur der Spiroverbindung **rac-135b**

Habitus, colour

prism, colorless

Crystal size

0.27 x 0.27 x 0.18 mm³

Crystal system

Triclinic

Space group

P $\bar{1}$

Z = 2

Unit cell dimensions

a = 10.2629(8) Å

 α = 105.953(6)°.

b = 10.9634(8) Å

 β = 95.243(6)°.

c = 13.4132(10) Å

 γ = 116.634(5)°.1256.02(16) Å³

Volume

Cell determination

6638 peaks with Theta 1.6 to 25°.

Empirical formula

C₂₆H₃₄O₉

Formula weight

490.53

Density (calculated)

1.297 Mg/m³

Absorption coefficient

0.098 mm⁻¹

F(000)

524

10. Anhang und Literatur

Data collection:

Diffractionmeter type	STOE IPDS2
Wavelength	0.71073 Å
Temperature	100(2) K
Theta range for data collection	1.63 to 25.00°
Index ranges	-12<=h<=11, -10<=k<=13, -15<=l<=15
Data collection software	STOE X-Area
Cell refinement software	STOE X-Area
Data reduction software	STOE X-Area

Solution and refinement:

Reflections collected	9220
Independent reflections	4384 [R(int) = 0.0638]
Completeness to theta = 25.00°	99.2 %
Observed reflections	3210[I>2(I)]
Reflections used for refinement	4384
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	1.3672 and 0.8364
Largest diff. peak and hole	0.263 and -0.269 e.Å ⁻³
Solution	Direct methods
Refinement	Full-matrix least-squares on F ²
Treatment of hydrogen atoms	Calculated positions, constr. ref.
Programs used	SIR2008 (Giacovazzo et al, 2008) SHELXL-97 (Sheldrick, 2008) DIAMOND 3.2 (Crystal Impact) STOE IPDS2 software
Data / restraints / parameters	4384 / 0 / 323
Goodness-of-fit on F ²	0.906
R index (all data)	wR2 = 0.1001
R index conventional [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0385

Atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters (Å²)
for **rac-135b**. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)	Occupancy
C1	0.72922(18)	0.73872(19)	0.34079(13)	0.0239(4)	1
C2	0.64159(18)	0.59196(18)	0.25049(13)	0.0238(4)	1
C3	0.57463(19)	0.46055(18)	0.28787(14)	0.0256(4)	1
C4	0.4926(2)	0.31651(19)	0.19349(14)	0.0304(4)	1
C5	0.5976(2)	0.30156(19)	0.12393(14)	0.0293(4)	1
C6	0.66143(19)	0.42862(19)	0.08327(13)	0.0259(4)	1
C7	0.74013(17)	0.57673(18)	0.17483(13)	0.0224(4)	1
C8	0.79782(18)	0.69380(18)	0.12410(13)	0.0231(4)	1
C9	0.95877(18)	0.74864(18)	0.14051(13)	0.0222(4)	1
C10	1.06417(18)	0.83715(18)	0.09598(13)	0.0230(4)	1
C11	1.20758(18)	0.85514(18)	0.11523(13)	0.0229(4)	1
C12	1.24355(18)	0.79097(18)	0.18323(13)	0.0228(4)	1
C13	1.39295(18)	0.79899(19)	0.21099(13)	0.0249(4)	1
C14	1.45844(19)	0.88570(19)	0.33184(13)	0.0270(4)	1
C15	1.35840(18)	0.78519(18)	0.38470(13)	0.0246(4)	1
C16	1.21162(18)	0.65909(18)	0.30479(13)	0.0230(4)	1
C17	1.14304(18)	0.71302(17)	0.23465(12)	0.0210(4)	1
C18	0.99578(18)	0.68568(17)	0.20757(12)	0.0210(3)	1
C19	1.25822(19)	0.55939(19)	0.23217(13)	0.0261(4)	1
C20	1.1339(2)	0.4258(2)	0.14406(14)	0.0319(4)	1
C21	0.7729(2)	0.87118(19)	0.52465(14)	0.0302(4)	1
C22	0.7338(3)	0.8363(2)	0.62186(15)	0.0439(5)	1
C23	1.17786(19)	0.72298(18)	0.47629(13)	0.0249(4)	1

10. Anhang und Literatur

C24	1.2301(2)	0.6787(2)	0.56305(14)	0.0317(4)	1
C25	1.0568(2)	0.7618(2)	0.49674(14)	0.0290(4)	1
C100	0.8154(3)	1.0647(2)	0.18014(17)	0.0576(7)	1
O1	0.69375(13)	0.73409(13)	0.43364(9)	0.0275(3)	1
O2	0.81983(14)	0.84964(13)	0.32992(9)	0.0300(3)	1
O3	0.87660(12)	0.59405(12)	0.23709(9)	0.0219(3)	1
O4	1.30219(13)	0.84659(12)	0.46529(9)	0.0262(3)	1
O5	1.12528(12)	0.60269(12)	0.37412(9)	0.0239(3)	1
O6	1.36948(13)	0.65157(13)	0.18668(9)	0.0271(3)	1
O7	1.31886(13)	0.93298(13)	0.07341(10)	0.0284(3)	1
O8	0.71529(13)	0.72042(13)	0.07208(9)	0.0274(3)	1
O100	0.79765(16)	0.99252(15)	0.07065(10)	0.0383(3)	1

Bond lengths [Å] and angles [°] for **rac-135b**.

C1-O2	1.214(2)		
C1-O1	1.337(2)	C15-C16	1.534(2)
C1-C2	1.516(2)	C15-H15	1.0000
C2-C7	1.525(2)	C16-O5	1.417(2)
C2-C3	1.540(2)	C16-C17	1.513(2)
C2-H2	1.0000	C16-C19	1.530(2)
C3-C4	1.523(2)	C17-C18	1.393(2)
C3-H3A	0.9900	C18-O3	1.367(2)
C3-H3B	0.9900	C19-O6	1.459(2)
C4-C5	1.522(3)	C19-C20	1.506(2)
C4-H4A	0.9900	C19-H19	1.0000
C4-H4B	0.9900	C20-H20A	0.9800
C5-C6	1.527(2)	C20-H20B	0.9800
C5-H5A	0.9900	C20-H20C	0.9800
C5-H5B	0.9900	C21-O1	1.458(2)
C6-C7	1.531(2)	C21-C22	1.497(3)
C6-H6A	0.9900	C21-H21A	0.9900
C6-H6B	0.9900	C21-H21B	0.9900
C7-O3	1.4682(19)	C22-H22A	0.9800
C7-C8	1.528(2)	C22-H22B	0.9800
C8-O8	1.231(2)	C22-H22C	0.9800
C8-C9	1.452(2)	C23-O4	1.442(2)
C9-C18	1.394(2)	C23-O5	1.463(2)
C9-C10	1.402(2)	C23-C25	1.507(2)
C10-C11	1.383(2)	C23-C24	1.519(2)
C10-H10	0.9500	C24-H24A	0.9800
C11-O7	1.362(2)	C24-H24B	0.9800
C11-C12	1.410(2)	C24-H24C	0.9800
C12-C17	1.391(2)	C25-H25A	0.9800
C12-C13	1.501(2)	C25-H25B	0.9800
C13-O6	1.457(2)	C25-H25C	0.9800
C13-C14	1.538(2)	C100-O100	1.414(3)
C13-H13	1.0000	C100-H10B	0.9800
C14-C15	1.523(2)	C100-H10C	0.9800
C14-H14A	0.9900	C100-H10D	0.9800
C14-H14B	0.9900	O7-H7	0.8400
C15-O4	1.420(2)	O100-H10A	0.8400
O2-C1-O1	123.32(16)	C4-C3-C2	111.62(14)
O2-C1-C2	123.82(15)	C4-C3-H3A	109.3
O1-C1-C2	112.84(14)	C2-C3-H3A	109.3
C1-C2-C7	109.58(13)	C4-C3-H3B	109.3
C1-C2-C3	114.28(14)	C2-C3-H3B	109.3
C7-C2-C3	111.23(14)	H3A-C3-H3B	108.0
C1-C2-H2	107.1	C5-C4-C3	110.83(14)
C7-C2-H2	107.1	C5-C4-H4A	109.5
C3-C2-H2	107.1	C3-C4-H4A	109.5

10. Anhang und Literatur

C5-C4-H4B	109.5	C12-C17-C16	112.41(14)
C3-C4-H4B	109.5	C18-C17-C16	130.30(14)
H4A-C4-H4B	108.1	O3-C18-C17	125.58(14)
C4-C5-C6	110.23(15)	O3-C18-C9	114.42(14)
C4-C5-H5A	109.6	C17-C18-C9	119.92(15)
C6-C5-H5A	109.6	O6-C19-C20	110.06(14)
C4-C5-H5B	109.6	O6-C19-C16	105.43(13)
C6-C5-H5B	109.6	C20-C19-C16	116.32(14)
H5A-C5-H5B	108.1	O6-C19-H19	108.3
C5-C6-C7	112.11(14)	C20-C19-H19	108.3
C5-C6-H6A	109.2	C16-C19-H19	108.3
C7-C6-H6A	109.2	C19-C20-H20A	109.5
C5-C6-H6B	109.2	C19-C20-H20B	109.5
C7-C6-H6B	109.2	H20A-C20-H20B	109.5
H6A-C6-H6B	107.9	C19-C20-H20C	109.5
O3-C7-C2	108.21(13)	H20A-C20-H20C	109.5
O3-C7-C8	104.69(12)	H20B-C20-H20C	109.5
C2-C7-C8	114.93(14)	O1-C21-C22	107.00(15)
O3-C7-C6	108.72(13)	O1-C21-H21A	110.3
C2-C7-C6	112.82(14)	C22-C21-H21A	110.3
C8-C7-C6	107.04(13)	O1-C21-H21B	110.3
O8-C8-C9	129.84(16)	C22-C21-H21B	110.3
O8-C8-C7	123.72(15)	H21A-C21-H21B	108.6
C9-C8-C7	106.10(13)	C21-C22-H22A	109.5
C18-C9-C10	122.44(15)	C21-C22-H22B	109.5
C18-C9-C8	106.32(14)	H22A-C22-H22B	109.5
C10-C9-C8	131.06(15)	C21-C22-H22C	109.5
C11-C10-C9	118.04(15)	H22A-C22-H22C	109.5
C11-C10-H10	121.0	H22B-C22-H22C	109.5
C9-C10-H10	121.0	O4-C23-O5	106.00(13)
O7-C11-C10	124.19(15)	O4-C23-C25	107.99(14)
O7-C11-C12	116.96(14)	O5-C23-C25	110.72(13)
C10-C11-C12	118.85(14)	O4-C23-C24	110.72(13)
C17-C12-C11	123.29(15)	O5-C23-C24	107.83(14)
C17-C12-C13	111.42(14)	C25-C23-C24	113.33(15)
C11-C12-C13	125.28(15)	C23-C24-H24A	109.5
O6-C13-C12	109.07(13)	C23-C24-H24B	109.5
O6-C13-C14	110.28(13)	H24A-C24-H24B	109.5
C12-C13-C14	106.39(14)	C23-C24-H24C	109.5
O6-C13-H13	110.3	H24A-C24-H24C	109.5
C12-C13-H13	110.3	H24B-C24-H24C	109.5
C14-C13-H13	110.3	C23-C25-H25A	109.5
C15-C14-C13	104.73(13)	C23-C25-H25B	109.5
C15-C14-H14A	110.8	H25A-C25-H25B	109.5
C13-C14-H14A	110.8	C23-C25-H25C	109.5
C15-C14-H14B	110.8	H25A-C25-H25C	109.5
C13-C14-H14B	110.8	H25B-C25-H25C	109.5
H14A-C14-H14B	108.9	O100-C100-H10B	109.5
O4-C15-C14	116.85(14)	O100-C100-H10C	109.5
O4-C15-C16	101.16(13)	H10B-C100-H10C	109.5
C14-C15-C16	111.91(13)	O100-C100-H10D	109.5
O4-C15-H15	108.8	H10B-C100-H10D	109.5
C14-C15-H15	108.8	H10C-C100-H10D	109.5
C16-C15-H15	108.8	C1-O1-C21	116.28(13)
O5-C16-C17	114.96(13)	C18-O3-C7	106.97(12)
O5-C16-C19	116.31(13)	C15-O4-C23	104.92(12)
C17-C16-C19	107.19(13)	C16-O5-C23	107.26(12)
O5-C16-C15	101.65(12)	C13-O6-C19	116.03(13)
C17-C16-C15	111.03(14)	C11-O7-H7	109.5
C19-C16-C15	105.15(13)	C100-O100-H10A	109.5
C12-C17-C18	117.00(15)		

10. Anhang und Literatur

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Anisotropic displacement parameters (\AA^2) for **rac-135b**.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
C1	0.0235(9)	0.0291(9)	0.0277(9)	0.0144(8)	0.0087(7)	0.0170(8)
C2	0.0197(8)	0.0284(9)	0.0266(9)	0.0135(7)	0.0070(7)	0.0121(7)
C3	0.0241(9)	0.0289(9)	0.0287(9)	0.0149(8)	0.0100(7)	0.0138(8)
C4	0.0282(9)	0.0286(10)	0.0331(10)	0.0148(8)	0.0112(8)	0.0102(8)
C5	0.0289(9)	0.0272(9)	0.0296(9)	0.0105(8)	0.0069(7)	0.0120(8)
C6	0.0219(8)	0.0299(9)	0.0242(9)	0.0102(7)	0.0056(7)	0.0112(7)
C7	0.0166(8)	0.0276(9)	0.0244(8)	0.0119(7)	0.0031(7)	0.0109(7)
C8	0.0235(9)	0.0260(9)	0.0201(8)	0.0073(7)	0.0036(7)	0.0135(7)
C9	0.0222(9)	0.0227(8)	0.0212(8)	0.0081(7)	0.0048(7)	0.0105(7)
C10	0.0236(9)	0.0251(8)	0.0203(8)	0.0093(7)	0.0039(7)	0.0117(7)
C11	0.0218(8)	0.0216(8)	0.0215(8)	0.0084(7)	0.0067(7)	0.0070(7)
C12	0.0194(8)	0.0233(8)	0.0225(8)	0.0068(7)	0.0047(7)	0.0087(7)
C13	0.0195(8)	0.0283(9)	0.0271(9)	0.0111(7)	0.0061(7)	0.0110(7)
C14	0.0203(9)	0.0293(9)	0.0281(9)	0.0094(8)	0.0022(7)	0.0107(7)
C15	0.0219(9)	0.0289(9)	0.0228(8)	0.0081(7)	0.0027(7)	0.0135(7)
C16	0.0204(8)	0.0255(9)	0.0233(8)	0.0115(7)	0.0047(7)	0.0102(7)
C17	0.0208(8)	0.0201(8)	0.0197(8)	0.0052(7)	0.0038(7)	0.0094(7)
C18	0.0193(8)	0.0207(8)	0.0206(8)	0.0075(7)	0.0066(6)	0.0076(7)
C19	0.0241(9)	0.0298(9)	0.0266(9)	0.0121(8)	0.0066(7)	0.0139(8)
C20	0.0321(10)	0.0300(10)	0.0307(10)	0.0085(8)	0.0093(8)	0.0142(8)
C21	0.0324(10)	0.0279(9)	0.0297(9)	0.0092(8)	0.0092(8)	0.0147(8)
C22	0.0547(13)	0.0399(11)	0.0283(10)	0.0106(9)	0.0122(9)	0.0167(10)
C23	0.0244(9)	0.0241(9)	0.0226(8)	0.0086(7)	0.0035(7)	0.0093(7)
C24	0.0346(10)	0.0370(10)	0.0250(9)	0.0147(8)	0.0041(8)	0.0174(9)
C25	0.0291(9)	0.0295(9)	0.0282(9)	0.0104(8)	0.0070(7)	0.0142(8)
C100	0.0866(18)	0.0401(12)	0.0370(12)	0.0192(10)	0.0130(12)	0.0212(12)
O1	0.0298(7)	0.0274(6)	0.0253(6)	0.0104(5)	0.0086(5)	0.0131(5)
O2	0.0326(7)	0.0272(7)	0.0313(7)	0.0140(5)	0.0113(5)	0.0130(6)
O3	0.0169(6)	0.0268(6)	0.0242(6)	0.0125(5)	0.0050(5)	0.0107(5)
O4	0.0240(6)	0.0271(6)	0.0233(6)	0.0076(5)	0.0039(5)	0.0105(5)
O5	0.0252(6)	0.0249(6)	0.0214(6)	0.0100(5)	0.0045(5)	0.0113(5)
O6	0.0231(6)	0.0314(7)	0.0302(6)	0.0127(5)	0.0087(5)	0.0149(5)
O7	0.0237(6)	0.0328(7)	0.0321(7)	0.0193(6)	0.0100(5)	0.0118(5)
O8	0.0245(6)	0.0332(7)	0.0292(6)	0.0162(5)	0.0046(5)	0.0156(5)
O100	0.0487(8)	0.0379(8)	0.0366(7)	0.0228(6)	0.0127(6)	0.0222(7)

Hydrogen coordinates and isotropic displacement parameters (\AA^2) for Inb82-76-2.

	x	y	z	U(eq)	Occupancy
H2	0.5554	0.5916	0.2089	0.029	1
H3A	0.6565	0.4620	0.3342	0.031	1
H3B	0.5035	0.4687	0.3309	0.031	1
H4A	0.4533	0.2345	0.2204	0.036	1
H4B	0.4059	0.3117	0.1499	0.036	1
H5A	0.5418	0.2083	0.0623	0.035	1
H5B	0.6811	0.3003	0.1661	0.035	1
H6A	0.5786	0.4226	0.0344	0.031	1
H6B	0.7342	0.4206	0.0420	0.031	1
H10	1.0379	0.8834	0.0538	0.028	1
H13	1.4616	0.8498	0.1698	0.030	1
H14A	1.5641	0.9090	0.3538	0.032	1
H14B	1.4549	0.9779	0.3513	0.032	1

10. Anhang und Literatur

H15	1.4145	0.7438	0.4155	0.030	1
H19	1.3090	0.5271	0.2779	0.031	1
H20A	1.1761	0.3703	0.1027	0.048	1
H20B	1.0850	0.4554	0.0968	0.048	1
H20C	1.0596	0.3647	0.1753	0.048	1
H21A	0.7411	0.9407	0.5143	0.036	1
H21B	0.8830	0.9157	0.5326	0.036	1
H22A	0.7837	0.9263	0.6849	0.066	1
H22B	0.7675	0.7688	0.6319	0.066	1
H22C	0.6245	0.7908	0.6124	0.066	1
H24A	1.2723	0.7601	0.6317	0.048	1
H24B	1.3073	0.6534	0.5447	0.048	1
H24C	1.1444	0.5940	0.5687	0.048	1
H25A	1.0275	0.7886	0.4380	0.044	1
H25B	1.0952	0.8443	0.5643	0.044	1
H25C	0.9691	0.6776	0.5011	0.044	1
H10B	0.9072	1.0787	0.2226	0.086	1
H10C	0.7283	1.0055	0.2034	0.086	1
H10D	0.8230	1.1598	0.1902	0.086	1
H7	1.2849	0.9628	0.0318	0.043	1
H10A	0.7708	0.9044	0.0595	0.057	1

Torsion angles [°] for **rac-135b**.

O2-C1-C2-C7	35.4(2)
O1-C1-C2-C7	-146.04(13)
O2-C1-C2-C3	160.98(16)
O1-C1-C2-C3	-20.4(2)
C1-C2-C3-C4	-178.13(14)
C7-C2-C3-C4	-53.40(19)
C2-C3-C4-C5	57.68(19)
C3-C4-C5-C6	-58.17(19)
C4-C5-C6-C7	55.40(19)
C1-C2-C7-O3	57.61(17)
C3-C2-C7-O3	-69.71(17)
C1-C2-C7-C8	-58.96(18)
C3-C2-C7-C8	173.72(13)
C1-C2-C7-C6	177.94(13)
C3-C2-C7-C6	50.62(18)
C5-C6-C7-O3	67.71(17)
C5-C6-C7-C2	-52.33(19)
C5-C6-C7-C8	-179.71(14)
O3-C7-C8-O8	-174.32(15)
C2-C7-C8-O8	-55.8(2)
C6-C7-C8-O8	70.4(2)
O3-C7-C8-C9	11.79(17)
C2-C7-C8-C9	130.35(15)
C6-C7-C8-C9	-103.51(15)
O8-C8-C9-C18	178.93(17)
C7-C8-C9-C18	-7.69(18)
O8-C8-C9-C10	-5.9(3)
C7-C8-C9-C10	167.51(17)
C18-C9-C10-C11	3.6(2)
C8-C9-C10-C11	-170.92(17)
C9-C10-C11-O7	177.19(15)
C9-C10-C11-C12	-3.5(2)
O7-C11-C12-C17	177.60(15)
C10-C11-C12-C17	-1.7(3)
O7-C11-C12-C13	-1.4(2)
C10-C11-C12-C13	179.27(15)

10. Anhang und Literatur

C17-C12-C13-O6	55.06(18)
C11-C12-C13-O6	-125.83(17)
C17-C12-C13-C14	-63.88(18)
C11-C12-C13-C14	115.23(18)
O6-C13-C14-C15	-48.61(17)
C12-C13-C14-C15	69.53(17)
C13-C14-C15-O4	-130.90(14)
C13-C14-C15-C16	-14.95(19)
O4-C15-C16-O5	-42.10(15)
C14-C15-C16-O5	-167.24(13)
O4-C15-C16-C17	80.64(15)
C14-C15-C16-C17	-44.50(19)
O4-C15-C16-C19	-163.75(13)
C14-C15-C16-C19	71.11(17)
C11-C12-C17-C18	6.9(2)
C13-C12-C17-C18	-174.01(14)
C11-C12-C17-C16	-178.63(15)
C13-C12-C17-C16	0.5(2)
O5-C16-C17-C12	168.91(13)
C19-C16-C17-C12	-60.11(18)
C15-C16-C17-C12	54.23(19)
O5-C16-C17-C18	-17.5(3)
C19-C16-C17-C18	113.47(19)
C15-C16-C17-C18	-132.19(18)
C12-C17-C18-O3	169.95(15)
C16-C17-C18-O3	-3.4(3)
C12-C17-C18-C9	-6.7(2)
C16-C17-C18-C9	179.99(16)
C10-C9-C18-O3	-175.33(14)
C8-C9-C18-O3	0.38(19)
C10-C9-C18-C17	1.6(3)
C8-C9-C18-C17	177.36(15)
O5-C16-C19-O6	-168.51(12)
C17-C16-C19-O6	61.26(15)
C15-C16-C19-O6	-56.96(15)
O5-C16-C19-C20	69.24(19)
C17-C16-C19-C20	-60.98(19)
C15-C16-C19-C20	-179.21(14)
O2-C1-O1-C21	-1.3(2)
C2-C1-O1-C21	-179.84(14)
C22-C21-O1-C1	-171.59(15)
C17-C18-O3-C7	-169.35(16)
C9-C18-O3-C7	7.43(18)
C2-C7-O3-C18	-134.58(13)
C8-C7-O3-C18	-11.56(16)
C6-C7-O3-C18	102.56(14)
C14-C15-O4-C23	162.28(13)
C16-C15-O4-C23	40.53(15)
O5-C23-O4-C15	-24.47(15)
C25-C23-O4-C15	-143.16(13)
C24-C23-O4-C15	92.22(15)
C17-C16-O5-C23	-92.59(15)
C19-C16-O5-C23	140.98(14)
C15-C16-O5-C23	27.42(15)
O4-C23-O5-C16	-3.43(16)
C25-C23-O5-C16	113.45(14)
C24-C23-O5-C16	-122.04(14)
C12-C13-O6-C19	-52.03(17)
C14-C13-O6-C19	64.45(17)
C20-C19-O6-C13	120.03(15)
C16-C19-O6-C13	-6.16(17)

10. Anhang und Literatur

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Hydrogen bonds for **rac-135b** [\AA and $^\circ$].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	$\angle(\text{DHA})$
O100-H10A...O8	0.84	1.90	2.7180(18)	165.5
O7-H7...O100#1	0.84	1.84	2.6742(17)	173.5

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms

10.2 Literatur

- 1 M. S. Butler, A. D. Buss, *Biochem. Pharmacol.* **2006**, *71*, 919-929.
- 2 A. Fleming, *Brit. J. Pat.* **1929**, *10*, 226.
- 3 D. Steinhilber, M. Schubert-Zsilavecz, H. J. Roth, *Medizinische Chemie-Targets und Arzneistoffe*, 1. Auflage, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, **2005**.
- 4 a) C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **1997**, *23*, 3-25. b) C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2001**, *46*, 3-26.
- 5 D. T. Veber, S. R. Johnson, H.-Y. Cheng, B. R. Smith, K. W. Ward, K. D. Kopple, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2615-2623.
- 6 P. Ertl, B. Rohde, P. Selzer, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3714-3717.
- 7 a) A. K. Ghose, V. N. Viswandhan, J. J. Wendoloski, *J. Comb. Chem.* **1999**, 55-68; b) M. A. Navia, P. R. Chaturvedi, *Drug Discov. Today* **1996**, *1*, 179-189; c) R. Hirschmann, A. Pasternak, W. Yao, P. A. Spengler, M. K. Halloway, L. C. Kuo, Z. Chen, P. L. Darke, W. A. Schleif, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2440-2444. d) A. L. Hopkins, C. R. Groom, A. Alex, *Drug Discov. Today* **2004**, *9*, 430-431.
- 8 A. Ganesan, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2008**, *12*, 306-317.
- 9 Werte generiert mit Ligandscout 3.0
- 10 a) M. Kaiser, S. Wetzel, K. Kumar, H. Waldmann, *Cell. Mol. Life Sci* **2008**, *65*, 1186-1201. b) K. J. Weissman, P. F. Leadlay, *Nat. Rev. Microbiol.* **2005**, *3*, 925.
- 11 J. W.-H. Li, C. Vederas, *Science* **2009**, *325*, 161-165.
- 12 S. Wilhelm, C. Carter, M. Lynch, T. Lowinger, J. Dumas, R. A. Smith, B. Schwartz, R. Simantov, S. Kelly, *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2006**, *5*, 835-855.
- 13 S. L. Schreiber, *Science* **2000**, *287*, 1964-1969.
- 14 R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149-2154.
- 15 a) S. J. Schreiber, A. M. Taylor, S. L. Schreiber, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 1681-1685; b) S. J. Schreiber, A. M. Taylor, S. L. Schreiber, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1713-1717.
- 16 D. Lee, J. K. Sello, S. L. Schreiber, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 709-712.
- 17 a) S. Hotha, J. C. Yarrow, J. G. Yang, S. Garrett, K. V. Renduchintala, T. U. Mayer, T. M. Kapoor, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2379-2382; b) S. Hotha, J. C. Yarrow, J. G. Yang, S. Garrett, K. V. Renduchintala, T. U. Mayer, T. M. Kapoor, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2481-2484 c) B. C. Goess, R. N. Hannoush, L. K. Chan, T. Kirchhausen, M. D. Shair, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5391-5403.
- 18 Y.-K. Kim, M. A. Arai, T. Arai, J. O. Lamenzo, E. F. Dean, N. Patterson, P. A. Clemons, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14740-14745.
- 19 M. Kaiser, S. Wetzel, K. Kumar, H. Waldmann, *Cell. Mol. Life Sci.* **2008**, *65*, 1186-1201.
- 20 a) F. J. Dekker, M. A. Koch, H. Waldmann, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2005**, *9*, 232-239; b) B. M. McArdle, M. R. Campitelli, R. J. Quinn, *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 14-17.
- 21 M. A. Koch, A. Schuffenhauer, M. Scheck, S. Wetzel, M. Casaulta, A. Odermatt, P. Ertl, H. Waldmann, *Proc. Natl. Sci. USA* **2005**, *102*, 17272-17277.
- 22 a) G. M. Cragg, P. G. Grothaus, D. J. Newman, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3012-3043. b) C. T. Walsh, G. Wright, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 391-392.
- 23 U. Holzgrabe, *Pharm. Unserer Zeit* **2005**, *34*, 258-259.
- 24 S. Danishefsky, *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1114-1116.
- 25 a) G. Stork, J. J. La Chair, P. Spargo, R. P. Nargung, N. Totah, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5304-5305; b) L. H. Conover, K. Butler, J. D. Johnston, J. J. Korst, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3222-3224.
- 26 M. J. Yu, Y. Kishi, B. A. Littelfield, *Anticancer Agents from Natural Products*, Cragg, Kingston, Newman (eds), Taylor and Francis, Boca Raton, London, Kapitel 6, 89-122.
- 27 a) M. G. Charest, C. D. Lerner, J. D. Brubaker, D. C. Siegel, A. G. Myers, *Science* **2005**, *308*, 395-398. b) M. D. Burke, *Nat. Chem. Biol.* **2009**, *5*, 77-79.
- 28 D. E. Brodersen, W. M. Clemons Jr., A. P. Carter, R. J. Morgan-Warren, B. T. Wimberly, V. Romakrishnan, *Cell* **2000**, *103*, 1143-1154.
- 29 C. Sun, Q. Wang, J. D. Brubaker, P. M. Wight, C. D. Lerner, K. Noson, M. Charest, D. R. Siegel, Y.-M. Wang, A. G. Myers, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17913-17927.
- 30 a) A. L. Demain, A. Fang, *Adv. Biochem. Eng. Biotechnol.* **2000**, *69*, 1-39; b) M. Kettering, D. Weber, O. Sterner, T. Anke, *Biospektrum* **2004**, *2*, 147-149.
- 31 K. Krohn, *Anthracycline Chemistry and Biology I*, 1. Auflage, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, **2008**.
- 32 H. Brockmann, K. Bauer, *Naturwissenschaften* **1950**, *38*, 492.
- 33 a) J. D. Floyd, D. T. Nguyen, R. L. Lobins, Q. Bashir, D. C. Doll, M. C. Perry, *J. Clin. Oncol.* **2005**, *23*, 7685-7696; b) K. Krohn, *Anthracycline Chemistry and Biology II*, 1. Auflage, Springer-Verlag

- Berlin Heidelberg, **2008**.
- 34 M. A. Brimble, L. J. Duncalf, M. R. Nairn, *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 267-281.
- 35 a) R. A. Fernandes, R. Brückner, *Synlett* **2005**, *8*, 1281-1285; b) M. A. Brimble, L. J. Duncalf, D. Neville, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 4165-4173; c) M. A. Brimble, J. F. McEwan, *ARKIVOC* **2000**, *vi*, 909-916.
- 36 R. Corbaz, L. Ettlinger, E. Gäumann, J. Kalvado, W. Keller-Schierlein, F. Kradolfer, B. K. Manukian, L. Neipp, V. Prelog, P. Reusser, H. Zähner, *Helv. Chim. Acta* **1957**, *40*, 1262-1269.
- 37 a) S. Barcza, M. Brufani, W. Keller-Schierlein, H. Zähner, *Helv. Chim. Acta* **1966**, *49*, 1736; b) J. St. Pyrek, M. Mordarski, A. Zamojski, *Arch. Immunol. Ther. Exp.* **1969**, *17*, 827; c) C.-J. Chang, H. G. Floss, P. Soong, C.-T. Chang, *J. Antibiot. (Tokyo)* **1975**, *28*, 156; d) J. St. Pyrek, O. Achnatowicz Jr, A. Zamojski, *Tetrahedron* **1977**, *33*, 673.
- 38 a) J. St. Pyrek, O. Achnatowicz Jr., A. Zamojski, *Tetrahedron* **1977**, *33*, 673-680. c) W. F. Fleck, D. G. Strauss, H. Prauser, *Z. Allg. Mikrobiol.* **1980**, *20*, 543. d) E. Kormann, H. Pape, *Third European Congress on Biotechnology*, Verlag Chemie, Weinheim, Federal Republic of Germany, **1984**, *1*, 105.
- 39 W. Keller-Schierlein, M. Brufani, S. Barcza, *Helv. Chim. Acta* **1968**, *51*, 1257-1268.
- 40 M. Brufani, M. Dobler, *Helv. Chim. Acta* **1968**, *51*, 1269-1275.
- 41 P. Beltron-Avarez, R. J. Cox, J. Cosby, T. J. Simpson, *Biochemistry* **2007**, *46*, 14672-14681.
- 42 T. P. Korman, Y.-H. Tan, J. Wong, R. Luo, S.-C. Tsai, *Biochemistry* **2008**, *47*, 1837-1847.
- 43 T. Itho, T. Taguchi, M. R. Kimberley, K. J. Booker-Milburn, G. R. Stephenson, Y. Ebizuka, K. Ichinose, *Biochem.* **2007**, *46*, 8181-8188.
- 44 S. Okamoto, T. Taguchi, K. Ochi, K. Ichinose, *Chemistry & Biology* **2009**, *16*, 226-236.
- 45 a) K. Ichinose, T. Taguchi, D. J. Bedford, Y. Ebizuka, D. A. Hopwood, *J. Bacteriology* **2001**, *183*, 3247-3250; b) T. Taguchi, Y. Ebizuka, D. A. Hopwood, K. Ichinose, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11376-11380.
- 46 a) D. Tornus, H. G. Floss, *J. Antibiot.* **2001**, *54*, 91-101; b) G. Draeger, S.-H. Park, H. G. Floss, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2611-2612; c) C. E. Snipes, C.-J. Chang, H. G. Floss, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 701-706; d) K. Ichinose, D. J. Bedford, D. Tornus, A. Bechthold, M. J. Bibb, W. P. Revill, H. G. Floss, D. A. Hopwood, *Chemistry & Biology* **1998**, *5*, 647-659.
- 47 M.-R. Deng, J. Guo, H.-H. Zhu, *J. Antibiotics* **2011**, *64*, 345-347.
- 48 P. Soong, Y. Y. Jen, Y. S. Hsu, A. A. Au, *Taiwan Sugar Exp. Stn.* **1964**, *34*, 105-117.
- 49 C.-J. Chang, H. G. Floss, P. Soong, C.-T. Chang, *J. Antibiot.* **1975**, *28*, 156.
- 50 a) W. Kersten, A. Ogilvie, *Z. Klin. Chem. Klin. Biochem.* **1975**, *13*, 371; b) A. Ogilvie, K. Wiebauer, W. Kersten, *Biochem. J.* **1975**, *152*, 511-515; c) P. Heinsteins, *J. Pharm. Sci.* **1982**, *71*, 197-200.
- 51 a) G. Reinhardt, G. Bradler, K. Eckardt, D. Tresselt, W. Ihn, *J. Antibiotics*, **1980**, *33*, 787; b) L. Slechta, C.G. Chidester, C.G. Reusser, *J. Antibiotics* **1980**, *33*, 919. (U-58,413).
- 52 S. Omura, H. Tanaka, Y. Okada, H. Marumo, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 320.
- 53 K. Nomura, K. Okazaki, K. Hori, E. Yoshii, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 3402-3408.
- 54 M. Braun, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3871-3874.
- 55 K. Okazaki, K. Nomura, E. Yoshii, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1989**, 354-356.
- 56 E.J. Corey, X.-M. Cheng, *The logic of chemical synthesis*, 1. Auflage, John Wiley & Sons, Inc., USA, **1989**.
- 57 a) M. Braun, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3871-3874; b) M. Braun, *Tetrahedron* **1984**, *22*, 4585-4591; c) M. Braun, R. Veith, G. Moll, *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 1058-1070.
- 58 H. Laatsch, *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 1655-1668.
- 59 R. A. Fernandes, R. Brückner, *Synlett* **2005**, *8*, 1281-1285.
- 60 a) E. J. Salaski, G. Krishnamurthy, W.-D. Ding, K. Yu, S. S. Insaf, C. Eid, J. Shim, J. I. Levin, K. Tabei, L. Toral-Barza, W.-G. Zhang, L. A. McDonald, E. Honores, C. Hanna, A. Yamashita, B. Johnson, Z. Li, L. Laakso, D. Powell, T. S. Mansour, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 2181-2184. c) C. N. Eid, J. Shim, J. Bikker, M. Lin, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 423-426.
- 61 Y. Takeuchi, M. Sudani, E. Yoshii, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4151-4152.
- 62 a) K.-Y. Ko, J.-Y. Park, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2002**, *23*, 665-666; b) A. K. Salakka, T. H. Jokela, K. Wähälä, *Beilstein J. Org. Chem.* **2006**, *2*:16.
- 63 H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547.
- 64 P. Wipf, J.-K. Jung, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6319-6337.
- 65 R. A. Fernandes, R. Brückner, *Synlett* **2005**, *8*, 1281-1285.
- 66 a) L. Ackermann, A. Althammer, *Chem. unserer Zeit* **2009**, *43*, 74-83; b) S. Bäurle, S. Hoppen, U. Koert, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1341-1344; c) S. Bäurle, S. Hoppen, U. Koert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1263-1266.
- 67 a) T. Imamoto, N. Takiyama, K. Nakamura, T. Hatajima, Y. Kamiya, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *11*,

- 4392-4398; b) P. E. Harrington, M. A. Tius, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8509-8514.
- 68 a) M. Braun, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 1000; b) M. Braun, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 945.
- 69 G. Satori, R. Maggi, *Advances in Friedel-Crafts Acylation Reactions*, 1. Auflage, CRC Press (Taylor & Francis Group), Boca Raton USA, **2010**.
- 70 M. J. Piggott, D. Wege, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3550-3556.
- 71 a) G. Sartori, F. Bigi, G. Casnati, X. Tao, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 840-843; b) M. Braun, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 4585-4591; c) A. V. Rama Rao, G. Venkatswamy, S. M. Javeed, V. H. Deshpande, B. Ramamohan Rao, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1552-1554; d) C. A. Townsend, S. B. Christensen, S. G. Davis, *J. Chem. Soc. Perkin trans.* **1988**, 839-861; e) G. A. Olah, T. Mathew, M. Farnia, G. K. S. Prakash, *Synlett* **1999**, *7*, 1067-1068; f) O. V. Kikhtyanin, K. G. Ione, G. P. Snytnikova, L. V. Malysheva, A. V. Toktarev, E. A. Paukshtis, R. Spichtinger, F. Schüth, K. K. Unger, *Stud. Surf. Sci. Catal.* **1994**, *84*, 1905-1912.
- 72 G. Satori, F. Bigi, X. Tao, C. Porta, R. Maggi, G. Predieri, M. Lanfranchi, M. A. Pellinghelli, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6588-6591.
- 73 H. Yasui, S. Yamamoto, K.-I. Tadano, *Heterocycles* **2006**, *70*, 135-141.
- 74 C. N. Eid, J. Shim, J. Bikker, M. Lin, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 423-426.
- 75 K.-Y. Ko, J.-Y. Park, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2002**, *23*, 665-666; b) M. Liao, W. Yao, J. Wang, *Synthesis* **2004**, *16*, 2633-2636.
- 76 a) G. A. Olah, T. Mathew, M. Farnia, G. K. Surya Prakash, *Synlett* **1999**, *7*, 1067-1068; b) A. V. Rama Rao, G. Venkatswamy, S. M. Javeed, V. H. Deshpande, B. Ramamohan Rao, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1552-1554.
- 77 a) T. P. Smyth, W. W. Corby, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8946-8951; b) A. Fürstner, D. Voigtländer, W. Schrader, D. Giebel, M. T. Reetz, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 417-420; c) Y. Nishimoto, S. A. Babu, M. Yasuda, A. Baba, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9465-9468.
- 78 a) K.-X. Huang, I. Ebizuka, K. Gomi, U. Sankawa, *J. Biol. Chem.* **1995**, *270*, 21495-21502; b) M. Useglio, P. M. Castellano, M.A. Operto, R. Torres, T. S. Kaufman, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 5097-5101; c) O. Schmiedeberg, *Arch. J. exper. Path. U. Pharmacol. III* **1975**, 16-17; d) M. T. Crimmins, R. S. Al-awar, I. M. Vallin, W. G. Hollis Jr., R. O'Mahony, J. G. Lever, D. M. Bankaitis-Davis, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7513-7528.
- 79 R. R. Davies, *Antifungal Chemotherapy*; Wiley & Sons, New York, **1980**; 149-182.
- 80 E. L. Larghi, T. S. Kaufmann, *ARKIVOC* **2011**, *vii*, 49-102.
- 81 a) W. H. Gerwick, W. Fenical, N. Fritsch, J. Clardy, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 145-148; b) W. H. Gerwick, W. Fenical, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 22-27; c) W. H. Gerwick, G. J. Whatlej, *J. Chem. Ecol.* **1989**, *15*, 677-683; d) A. Abad, C. Agulló, M. Arnó, A. C. Cuñat, B. Meseguer, R. J. Zaragoza, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5100-5106.
- 82 a) E. J. Corey, J. Das, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5551-5553; b) B. B. Snider, E. Y. Kiselgof, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 6073-6084; c) S. Danishefsky, F. J. Walker, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 7018-7020.
- 83 M. C. Pirrung, W. L. Brown, S. Rege, P. Laughton, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8561-8562.
- 84 a) X. Lu, C. Zhang, Z. Xu, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 535-544; b) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138-5175; c) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5248-5286.
- 85 K. Karthikeyan, P. T. Perumal, *Synlett* **2009**, *14*, 2366-2370.
- 86 J. Alemán, A. Núñez, L. Marzo, V. Marcos, C. Alvarado, J. L. G. Ruano, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9453-9456.
- a) L. Wang, X. Liu, Z. Dong, X. Fu, X. Feng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8670-8673; b) L. Wang, X. Liu, Z. Dong, X. Fu, X. Feng, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 8798-8801; c) N. Saito, Ryoda, W. Nakamishi, T. Kumamoto, T. Ishikawa, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2759-2766; d) Z. Feng, M. Zeng, Q. L. Xu, S. L. You, *Chinese Sci. Bull.* **2010**, *55*, 1723-1725; e) T. C. Wabnitz, J.-Q. Yu, J. B. Spencer, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 484-493; f) H. F. Wang, C. W. Zheng, Y.-Q. Yang, Z. Chai, G. Zhao, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2608-2615.
- 88 a) S. Lang, U. Groth, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 911-913; b) S. Lang, U. Groth, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 928-931; c) S. M. Sparks, C.-L. Chen, S. F. Martin, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8619-8635.
- 89 W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.
- 90 R. G. Giles, R. W. Rickards, B. S. Senanayake, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 3949-3956.
- 91 A. Rahm, A. Moor, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 1109-1111.
- 92 H. B. Stegman, T. Jülich, U. Höfler, P. Schuler, W. Koch, K. Krohn, A. Eickhoff, *Magn. Reson. Chem.* **1993**, *31*, 468-471.